

**Instrumentelle Lernfähigkeit von Ratten nach  
pränataler Exposition mit ionisierenden Strahlen  
an verschiedenen Gestationstagen**

**Ilse Maiershofer**

*Guss  
München  
1985*



Aus dem Institut für Biologie, Abt. "Tierische Zoologie"  
Leiter: Prof. Dr. Dr. H. Hagen  
des Gesamtinstituts für Zoologie und Umweltforschung marit (ZUM)  
Münster  
verfügt über Prof. Dr. H. Hagen  
Institut für Biologie, Abt. "Tierische Zoologie"  
des Gesamtinstituts für Zoologie und Umweltforschung marit (ZUM)  
Münster

Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Institut für Biologie, Abt. Strahlenbiologie  
Leiter: Prof. Dr. Dr. U. Hagen  
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (GSF)  
Neuherberg  
vorgelegt über Prof. Dr. K. Tempel  
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie  
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München  
Kommissarischer Vorstand: Prof. Dr. W. Leidl

# **Instrumentelle Lernfähigkeit von Ratten nach pränataler Exposition mit ionisierenden Strahlen an verschiedenen Gestationstagen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
**Ilse Maershofer**  
aus Langweid

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. K. Tempel

Korreferent: Prof. Dr. F. Sinowatz

Tag der Promotion: 26. Juli 1985

## Inhaltsverzeichnis:

|                                                                                            | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Problemstellung                                                                         | 1     |
| 2. Einleitung                                                                              | 2     |
| 2.1. Ursachen der Strahlenexposition                                                       | 2     |
| 2.2. Aufbau, Funktion und Entwicklung des Gehirns                                          | 3     |
| 2.3. Schäden durch pränatale Strahlenexposition                                            | 6     |
| 2.4. Untersuchung des Lernverhaltens nach pränataler<br>Strahlenexposition                 | 11    |
| 3. Material und Methoden                                                                   | 14    |
| 3.1. Tiere                                                                                 | 14    |
| 3.2. Hilfsmittel                                                                           | 14    |
| 3.3. Haltung                                                                               | 14    |
| 3.4. Zucht                                                                                 | 16    |
| 3.4.1. Paarung                                                                             | 16    |
| 3.4.2. Behandlung                                                                          | 17    |
| 3.4.3. Geburt                                                                              | 20    |
| 3.4.4. Aufzucht                                                                            | 22    |
| 3.5. Verhaltenstests                                                                       | 23    |
| 3.5.1. Apparative Ausstattung                                                              | 23    |
| 3.5.2. Testprogramme                                                                       | 25    |
| 3.6. Zusätzliche Untersuchungen                                                            | 27    |
| 3.6.1. Kontrolle der Entwicklung der Nachkommen                                            | 27    |
| 3.6.2. Präparate für die Elektronenmikroskopie                                             | 28    |
| 3.6.3. Präparate für die Lichtmikroskopie                                                  | 28    |
| 3.7. Statistik                                                                             | 29    |
| 4. Ergebnisse                                                                              | 31    |
| 4.1. Gewichtsentwicklung der trächtigen<br>Muttertiere                                     | 31    |
| 4.2. Geburt                                                                                | 33    |
| 4.2.1. Wurfgröße                                                                           | 33    |
| 4.2.2. Totgeburten und gestorbene Tiere                                                    | 33    |
| 4.2.3. Wurfgewichte                                                                        | 34    |
| 4.3. Aufzucht                                                                              | 36    |
| 4.3.1. Ergebnisse der Entwicklungskontrollen                                               | 36    |
| 4.3.2. Gewichtsentwicklung bis kurz vor dem Absetzen                                       | 36    |
| 4.3.3. Gewichtszunahmen vom Absetzen bis zum Beginn<br>der Untersuchung des Lernverhaltens | 36    |

|                                                         | Seite |
|---------------------------------------------------------|-------|
| 4.4. Gewichte während der Verhaltenstests               | 38    |
| 4.5. Lernleistung                                       | 40    |
| 4.5.1. Gesamtleistung über 3 Tage                       | 41    |
| 4.5.2. Leistungen der einzelnen Tage                    | 43    |
| 4.5.3. Leistungsverlauf über 3 Tage                     | 45    |
| 4.5.4. Leistung von Einzeltieren                        | 51    |
| 4.5.5. Hell-Dunkel-Diskriminierung                      | 53    |
| 4.5.6. Interresponse-Intervalle                         | 55    |
| 4.6. Makroskopische Untersuchung der<br>Gehirnpräparate | 57    |
| 4.7. Elektronenmikroskopuntersuchungen                  | 58    |
| 4.8. Lichtmikroskopuntersuchungen                       | 59    |
| 5. Diskussion                                           | 60    |
| 5.1. Geburt, Aufzucht, Gewichtsentwicklung              | 60    |
| 5.2. Lernleistung                                       | 62    |
| 5.3. Gehirnpräparate                                    | 67    |
| 6. Zusammenfassung                                      | 70    |
| 7. Summary                                              | 72    |
| 8. Literaturverzeichnis                                 | 74    |
| Danksagung                                              | 82    |
| Lebenslauf                                              | 83    |

## Abkürzungen und Erklärungen

|      |                                                                                                                           |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a    | = Jahr                                                                                                                    |
| cm   | = Zentimeter                                                                                                              |
| DRH  | = Differential reinforcement of high rate                                                                                 |
| DRL  | = Differential reinforcement of low rate                                                                                  |
| Gew. | = Gewicht                                                                                                                 |
| Gy   | = Gray: Neue SI-Einheit der Energiedosis<br>1 Gy = 100 rd = 1 Joule/kg                                                    |
| HDD  | = Hebeldrücke während der Dunkelphase                                                                                     |
| HDH  | = Hebeldrücke während der Hellphase                                                                                       |
| IRI  | = Interresponseintervall                                                                                                  |
| m    | = Meter                                                                                                                   |
| MEZ  | = Mitteleuropäische Zeit                                                                                                  |
| mg   | = Milligramm                                                                                                              |
| min  | = Minute                                                                                                                  |
| ml   | = Milliliter                                                                                                              |
| Mod. | = Model                                                                                                                   |
| mrem | = Millirem<br>rem: roentgen-equivalent man<br>Einheit der Äquivalenzdosis                                                 |
| mSv  | = Milli-Sievert<br>Sievert: Neue SI-Einheit der Äquivalenzdosis<br>1 Sv = 100 rem                                         |
| N    | = Newton<br>neue SI-Einheit der Kraft; $1 \text{ N} = \frac{\text{kg}}{\text{s}^2}$                                       |
| p    | = Pond = alte SI-Einheit der Kraft; $1 \text{ kp} = 9,80665 \text{ N}$                                                    |
| p.c. | = post conceptionem                                                                                                       |
| PT   | = Preliminary Training = vorbereitendes Training                                                                          |
| R    | = Röntgen: Alte SI-Einheit der Ionendosis<br>(wurde mit dem Faktor 0,96 in rd umgerechnet)<br>Neue SI-Einheit: Coulomb/kg |
| rd   | = rad: Alte SI-Einheit der Energiedosis                                                                                   |
| RI   | = Reinforcements (Belohnungen)                                                                                            |
| RM   | = Rückenmark                                                                                                              |
| ZNS  | = Zentralnervensystem                                                                                                     |



## 1. Problemstellung

Der Mensch ist ständig sowohl natürlicher als auch zivilisationsbedingter ionisierender Strahlung ausgesetzt. Diese Belastung hält sich zwar normalerweise in sehr niedrigen Grenzen, kann aber unter bestimmten Umständen auch höhere Werte annehmen. Auch wenn davon ausgegangen werden kann, daß der erwachsene Mensch die gegenwärtige Strahlenexposition ohne signifikante Schäden toleriert, ist zu berücksichtigen, daß Embryonen bzw. Feten wesentlich empfindlicher reagieren als erwachsene Individuen. Bei höheren Dosen (über 100 rd = 1 Gy) ist die Schädigung meist offensichtlich und zeigt sich in Form von Mißbildungen oder Lebensunfähigkeit. Anders dagegen ist es bei einer relativ niedrigen Strahlenbelastung. Hier zeigen sich keine makroskopisch sichtbaren Schäden. Die morphologischen Methoden reichen hier meist nicht aus, um Schäden nachzuweisen oder sind zumindest sehr aufwendig. Es wäre daher wünschenswert, eine empfindliche und nicht zu komplizierte Möglichkeit zu finden, auch bei niedrigen Dosen negative Auswirkungen auf den Embryo bzw. Fetus nachzuweisen. Änderungen des postnatalen Verhaltens, insbesondere des Lernverhaltens stellen eventuell eine solche Möglichkeit dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Versuch unternommen, die Auswirkung einer Strahlenbelastung von 60 rd (0.6 Gy) an drei verschiedenen Gestationstagen (11., 13., 16. Tag post conceptionem) auf das Lernverhalten in Skinner-Boxen im Vergleich zu nicht bestrahlten Tieren darzustellen.

## 2. Einleitung

### 2. 1. Ursachen der Strahlenexposition

Alle Lebewesen sind ständig von außen und über inkorporierte Radionuklide einwirkenden ionisierenden Strahlen ausgesetzt. Diese Bestrahlung läßt sich in drei Kategorien einteilen:

- kosmische Strahlung
- terrestrische Strahlung
- künstliche zivilisationsbedingte Strahlenexposition  
(Pizzarello and Witcofski, 1967)

Die genetisch signifikante Strahlenexposition der Bevölkerung der BRD im Jahr 1979 betrug 1,7 mSv/a (170 mrem/a), wobei der natürliche Anteil 1,1 mSv/a und der künstliche Anteil 0,6 mSv/a ausmachten (Tempel, 1983).

#### Kosmische Strahlung

Hierbei handelt es sich um sehr energiereiche Strahlen, die jedoch vom erdmagnetischen Feld und der Lufthülle (es entstehen Korpuskeleinfangzonen = Van Allen-Gürtel) zu einem großen Teil abgefangen werden. Die kosmische Strahlenexposition ist somit vor allem von der geomagnetischen Breite und der Höhe über dem Meeresspiegel abhängig (1000 m über dem Meeresspiegel: 0,4 mSv/a = 40 mrem/a) (Tempel, 1983).

#### Terrestrische Strahlung

Die terrestrische Strahlenexposition variiert je nach geologischem Untergrund und den Baumaterialien der Häuser. Sie beträgt in der BRD im Freien etwa 0,43 mSv/a (43 mrem/a) und bei Aufenthalt in der Wohnung 0,57 mSv/a (57 mrem/a) (Tempel, 1983).

## Zivilisationsbedingte Exposition

Für die anthropogene Exposition kommen verschiedene Ursachen in Frage:

- berufliche Strahlenexposition in Medizin und Technik
- Aufenthalt in der Nähe von Kernkraftwerken (etwa  $0,01\text{mSv/a} \approx 1\text{ mrem/a}$ )
- Aufenthalt in der Nähe von Fernsehgeräten  
(Die Röntgenstrahlung aus Fernsehgeräten besitzt nur geringe Energie und damit eine reduzierte Durchdringungsfähigkeit).
- Strahlenexposition aus medizinischer Indikation im Rahmen der Röntgendiagnostik und der Strahlentherapie. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Möglichkeit pränataler Strahlenexposition zu. Liegt z.B. der Uterus im Nutzstrahlenbündel, so treten hier bei einer diagnostischen Exposition relativ geringe Belastungswerte auf, die zwischen  $0,002\text{ Gy}$  und  $0,2\text{ Gy}$  ( $0,2\text{--}20\text{ rd}$ ) variieren können. Innerhalb eines therapeutischen Nutzstrahlenfeldes kann die Strahlenexposition des Uterus dagegen außerordentlich hoch sein (SSK, 1984). Als ein Richtwert für die Abtötung des menschlichen Embryos mag die Dosis von  $3\text{--}4\text{ Gy}$  ( $300\text{--}400\text{ rd}$ ) am Uterus gelten (Haenisch and Holthusen, 1943).

## 2.2. Aufbau, Funktion und Entwicklung des Gehirns

Von den nicht-krebserregenden Strahleneffekten bei Kindern, die während der Gestation Strahlen ausgesetzt waren, wird besonders über Gehirnabnormalitäten berichtet. Eines der wichtigsten Forschungsziele auf diesem Gebiet ist es, über morphologische Veränderungen hinaus funktionelle Defizite zu verstehen, zu verhindern oder erfolgreich zu behandeln. Da zuverlässige Informationen über Strahleneffekte auf das menschliche Nervensystem experimentell

nicht zu erbringen sind, müssen vergleichbare tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt werden (Brizzee et al., 1982). Voraussetzung dafür ist die Kenntnis des Gehirnaufbaus und der Funktion der einzelnen Gehirnschnitte, sowie der Gehirnentwicklung. Im folgenden soll ein kurzer Überblick gegeben werden.

Das ZNS setzt sich zusammen aus:

- Hirnstamm
- Kleinhirn
- Großhirnhemisphären
- Rückenmark und Gehirnnerven.

Der Hirnstamm wiederum umfaßt den Thalamus (Umschaltung aller sensorischen Eingänge mit Ausnahme des Olfaktoriums), den Hypothalamus (Organisation der Reflexe, des Wasserhaushalts, der Körpertemperatur und des Appetits) und die Medulla oblongata. Die Aufgabe des Kleinhirns ist hauptsächlich die Koordination der Muskelbewegungen. Vorgänge des Denkens und Lernens dagegen finden in den Großhirnhemisphären statt (Hebb, 1967).

Das Gehirn geht aus dem vorderen Abschnitt des Neuralrohrs hervor, der sich schon zeitig durch seine Größe und Form gegenüber dem kaudalen, röhrenförmigen Teil abhebt. An der Gehirnanlage besteht die Wand aus der Innenzone, der Mantelschicht und dem zur weißen Substanz werdenden Randschleier. Gleichfalls lassen sich die verdickten Seitenplatten von der dorsalen Deck- und der ventralen Bodenplatte unterscheiden. Im Laufe der Entwicklung gelangt jedoch ein großer Teil der Zellen nach außen und bildet die als Gehirnrinde außen liegende graue Substanz, während sich die weiße Substanz als Marksubstanz mehr im Zentrum findet. Jedoch bleiben auch dort Zellen liegen, die zu dem zentralen Höhlengrau und den Stammganglien werden. Zunächst ist die primitive Gehirnanlage in das Archenzephalon und

das Deuterenzephalon unterteilt. Aus diesem zweiblasigen Stadium entsteht später das fünfblasige Stadium (Tel-, Di-, Mes-, Met- und Myelenzephalon). An einzelnen Stellen des Gehirns kommt es zu einer Reduktion der Wand bis zu einem einschichtigen Epithel, während sich andere Teile stark verdicken. Damit gehen Aussackungen und Einbuchtungen an der Gehirnwand einher, wodurch gleichzeitig eine Umbildung des Lumens dieses vorderen Abschnittes des Neuralrohres erfolgt, die zur Ausbildung des Hohlraumsystems in Form der Gehirnkammern führt. Die Reduktion von Teilen der Gehirnwand läßt dann einschichtige Epithellamellen entstehen. Diese werden schon zeitig durch die reich vaskularisierte Pia mater eingestülpt, wodurch die Plexus chorioidei entstehen (Michel, 1977).

Die Entwicklung des ZNS beginnt in der frühen Organogenese. Bei Nagetieren entwickeln sich der Gehirnstamm etwa am 10. Tag p.c., die Gehirnrinde etwa am 13. Tag p.c. und das Kleinhirn perinatal (Walinder and Frölein, 1984). Die pränatale Entwicklung wird üblicherweise in drei große Entwicklungsabschnitte eingeteilt:

- Präimplantationsperiode (Blastogenese)
- Organbildungsperiode (Organogenese)
- Fetalperiode (Fetogenese).

Diese Abschnitte haben eine sehr unterschiedliche zeitliche Dauer. Sie unterscheiden sich bei einzelnen Säugetier-spezies mit fortschreitender Entwicklung hinsichtlich ihrer zeitlichen Länge stark voneinander (SSK, 1984). Bei der Maus, der Ratte und beim Menschen ergeben sich die folgenden Verhältnisse:

|        | Blastogenese   | Organogenese     | Fetogenese         |
|--------|----------------|------------------|--------------------|
| Maus   | 0- 5. Tag p.c. | 6.-13. Tag p.c.  | 14.-19,5. Tag p.c. |
| Ratte  | 0- 7. Tag p.c. | 8.-15. Tag p.c.  | 16.-21,5. Tag p.c. |
| Mensch | 0-18. Tag p.c. | 19.-60. Tag p.c. | 60.-270. Tag p.c.  |

(Unsear, 1977)

Jede Risikoanalyse einer Strahlenexposition muß im Zusammenhang mit dem bei der Strahleneinwirkung vorliegenden Entwicklungsstadium erfolgen.

In der frühen Präimplantationsphase kommt es zur Ausbildung der Blastozyste, Differenzierung in Embryoblasten und Trophoblasten, sowie zur Anlagerung des Trophoblasten an die Uterusschleimhaut. Später erfolgen die Differenzierung des Embryoblasten in Ektoderm und Entoderm, die Keimimplantation und die Bildung des Mesoderms. Am Ende dieser Induktionsphase können Kopffortsatz mit Vorderdarmtasche, Herzanlage und Chordastrang unterschieden werden.

Die frühe Organbildungsperiode ist gekennzeichnet durch den Übergang der Voranlagenbildung zur Ausbildung der Organanlagen. In diese Phase fällt die Bildung des Neuralrohrs mit der Vorderhirnanlage. Während der Hauptorganbildungsperiode verlagern sich die Induktions- und Differenzierungsvorgänge von Organfeldern auf die definitiven Anlagen der einzelnen Organe.

Die Fetalperiode zeichnet sich vor allem durch intensives Organwachstum aus, welches später mit spezifischen Organreifungsprozessen einhergeht (SSK, 1984).

### 2.3. Schäden durch pränatale Strahlenexposition

#### Allgemeines

Verschiedene Stufen der Störung können verschiedene Grade der Abweichung vom Normalzustand erzeugen:

1. nur funktionelle Störungen
2. histopathologisch nachweisbare Schäden
3. irreversible Schäden mit lokalen Nekrosen oder den Tod des Organismus.

Im pränatalen Organismus dominieren Wachstum und Differenzierung, so daß die Zeit für die Erholung sehr kurz ist. Störungen müssen so schnell wie möglich behoben werden.

Kann der Schaden nicht beseitigt werden, so entstehen Mißbildungen wie z. B.:

- Spaltbildung
  - Hypoplasie
  - Aplasie
  - Zersprengung der Anlage
- (Goerttler, 1982).

Der Embryo besitzt jedoch in höherem Maße als der erwachsene Körper die Fähigkeit, zu regenerieren. Undifferenzierte Zellen übernehmen die Rolle der verlorengegangenen. Eine Konsequenz hieraus ist die Tatsache, daß bestrahlte Embryonen gewöhnlich kleiner als normale sind. Der bestrahlte Embryo erscheint trotz dieses geringeren Gewichts morphologisch normal, jedoch zeigen zytologische und histologische Analysen Schäden an. Auch die Lebensspanne ist nach intrauteriner Bestrahlung reduziert und das Verhalten kann dem Beobachter verändert erscheinen (Pizzarello and Witcofski, 1967). Das weite Spektrum der möglichen Entwicklungsstörungen, die einer bestimmten Schädigung folgen, variiert mit der Intensität, der Qualität, dem Zeitpunkt und der Dauer ihrer Einwirkung (Goerttler, 1982). Schäden am ZNS, die durch eine pränatale Röntgenbestrahlung hervorgerufen wurden, lassen sich mikroskopisch bereits nach einer Dosis von 1 Gy (100 rd) nachweisen (Weber, Schmahl and Kriegel, 1982). Abhängig von dem Entwicklungsstadium, in dem die Strahlenexposition stattfindet, können dabei sehr unterschiedliche Schädigungsmuster hervorgerufen werden, die von den entwicklungsbiologischen Abläufen beeinflußt werden.

Effekte nach Exposition während der Praimplantationsphase:

Die Strahlenempfindlichkeit dieses Stadiums beruht u.a. auf der hohen Proliferationsrate. Embryonen, die während dieses Entwicklungsstadiums belastet worden waren, zeigten jedoch ein großes Ausgleichsvermögen. Auswirkungen der Strahlenexposition manifestieren sich in dieser frühen Entwicklungsphase u. a. in Teilungsverzögerungen, evtl. verbunden mit Wachstumsverzögerung, oder im Untergang einzelner Zellen, die bei Überschreiten einer Schwellenzahl zum Tod des Embryos führen. Im Tierversuch wurden bereits bei Dosen von 0,1 Gy Teilungsverzögerung, bei Dosen von 0,5-1 Gy Absterben eines erheblichen Teils der Embryonen beobachtet. Fehlbildungen und Funktionsstörungen, die nach Exposition in späteren Entwicklungsstadien vorkommen, sind im Tierversuch nach Exposition in dieser Phase im allgemeinen nicht beobachtet worden (SSK, 1984).

Effekte nach Exposition während der Organbildungsperiode:

Die Organbildungsperiode ist hinsichtlich der Induktion makroskopisch-anatomischer Fehlbildungen durch ionisierende Strahlen oder teratogene Substanzen die empfindlichste Entwicklungsphase. Hierbei hängen die Art der Schädigung, deren Schwere und das Ausmaß des Risikos vom Zeitpunkt der Strahleneinwirkung und der Dosishöhe ab. Bei der Ratte gilt das ZNS vom 9. - 14. Tag p.c. als besonders strahlensensibel. Die geringste in der Literatur als wirksam beschriebene Strahlendosis ist 0,5 Gy (50 rd), histologische Befunde lassen sich jedoch schon nach 0,1 - 0,4 Gy (10 - 40 rd) nachweisen (Wilson, 1954; Hicks and D'Amato, 1963). Eine Wachstumshemmung ist nach Bestrahlung in der Hauptorganbildungsperiode am ausgeprägtesten, wie Russel (1950, 1956) anhand der Reduktion der Geburtsgewichte zeigt.

# Effekte nach Exposition während der Fetalperiode:

Im Vordergrund der Strahleneffekte nach Exposition während der Fetalperiode stehen eindeutig die Induktion von Fehlbildungen neokortikaler Hirnabschnitte und der Augen, sowie die Erzeugung von langfristigen Wachstumshemmungen und Reifestörungen vor allem im ZNS. Letale Effekte sind ab Strahldosen von 1,0 Gy (100 rd) beobachtet worden. Die vielfältigen Strahlenschäden, die für das fetale Nagetierhirn beschrieben wurden (vgl. z. B. Cowen and Geller, 1960; Haley and Snider, 1962; Kimeldorf and Hunt, 1965), nehmen von einem selektiven Verlust an Neuroepithelzellen, sowie postmitotischen Wanderzellen in den periventrikulären Bildungszonen ihren Ausgang (SSK, 1984).

Die folgende Zeittafel, zusammengestellt aus Angaben von Hicks und Cell (1954), Kimeldorf und Hunt (1965) sowie Pizzarello und Witcowski (1967), soll einen Überblick über die Bestrahlungsschäden bei Ratte und Maus zu verschiedenen Gestationszeitpunkten geben:

| Tag der Bestrahlung | Schäden am ZNS                                                         | andere Schäden                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 0 - 9. Tag p.c.     | kein Schaden                                                           | kein Schaden                                                |
| 9. Tag p.c.         | Anencephalus                                                           |                                                             |
| 10. Tag p.c.        | Anencephalus<br>Vorderhirn-, Stammhirn-od. Rückenmarkdefekte           | Schädel-, Kiefer-Skelett-, Visceralschäden,<br>Anophthalmus |
| 11. Tag p.c.        | Hydrocephalus, enges Aquädukt, Encephalocèle, RM- und Stammhirndefekte | Retina-, Schädel-, Skelettdefekte                           |
| 12. Tag p.c.        | Microcephalus, Hydrocephalus                                           | Retina-, Schädel-, Skelettdefekte                           |

| Tag der Bestrahlung | Schäden am ZNS                                                                                  | andere Schäden            |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 13.-21. Tag p.c.    | Microcephalus, Hirnrindendefekte, Hypocampus- und Callosumdefekte, Schäden an den Basalganglien | abnehmende Skelettschäden |
| neonatal            | Kleinhirndefekte                                                                                |                           |

Erkenntnisse über die Strahlenwirkung auf die embryonale und fetale Entwicklung stammen sowohl aus Tierversuchen an verschiedenen Säugetierarten, sowie aus einigen Beobachtungen an Menschen, die während der Schwangerschaft exponiert worden waren. Aus diesen Beobachtungen geht zusammenfassend hervor, daß es für die Induktion strahlenbedingter Effekte empfindliche Entwicklungsstadien gibt, die bei den verschiedenen Spezies miteinander verglichen werden können. Ein Punkt, der dabei jedoch berücksichtigt werden muß, ist, daß beim Menschen die Wachstumsgeschwindigkeit durch verschiedene innere und äußere Einflüsse (z. B. Ernährung, Alkohol, Rauchen, Zwillingsgeburten) von der Norm stärker abweichen kann als beim Labortier (Gruenwald, 1966). Die erkennbaren Effekte sind jedoch im Wirkungsprinzip als gleichartig anzusehen. Die in Tierversuchen erhobenen Befunde sind deshalb zur Erklärung des Wirkungsprinzips sinnvoll; allerdings dürfen die am Tier erhobenen Daten ohne Korrelation des jeweiligen physiologischen Alters und des Entwicklungsstadiums sowie ohne Kenntnis der dem Schädigungsmechanismus zugrunde liegenden physiologischen und pathologischen Bedingungen nicht kritiklos auf den Menschen übertragen werden (SSK, 1984).

#### 2.4. Untersuchung des Lernverhaltens nach pränataler Strahlenexposition

Ein anderes Problem ist der Nachweis von Schäden, die durch relativ niedrige Dosen erzeugt werden. Die Zahl der pathologisch-anatomisch nachweisbaren Fälle von Entwicklungsstörungen, die durch kleine Dosen erzeugt wurden, ist sehr gering. Abweichungen von der normalen Entwicklung waren entweder nicht sichtbar oder nicht eindeutig demonstrierbar (Goerttler, 1982). Im Gegensatz zu den Änderungen der Morphe können Lernen, Gedächtnis, Motivation und Emotion die Funktionen des ZNS und dessen Veränderungen nach Strahlenbelastung empfindlicher veranschaulichen. (Kimeldorf and Hunt, 1965). So gelten Änderungen des konditionierten Verhaltens als ein sensibler Indikator für funktionelle Schäden, die durch Umwelteinflüsse am sich entwickelnden ZNS bedingt werden (Bornhausen et al., 1980). Sie treten oft schon auf, wenn noch keine morphologischen Veränderungen zu erkennen sind (Bornhausen et al., 1982). Die instrumentelle Konditionierung (engl. instrumental oder operant conditioning) ist in gewisser Weise das Gegenstück zur klassischen Konditionierung. Während bei der letzteren ein neuer Reiz für eine vorhandene Reaktion gelernt wird, erweist sich beim instrumentellen Konditionieren eine neue Verhaltensweise als erfolgreich und wird beibehalten (Apfelbach und Döhl, 1976). Die ersten Versuchsapparate zur Untersuchung des operanten Verhaltens wurden von Edward L. Thorndike (1874 - 1949) eingeführt. Dabei handelte es sich um einen Versuchskäfig, in dem sich ein hungriges Tier befand, das durch die Betätigung eines Manipulandums (Hebel, Zugschnur) entfliehen konnte und dann Futter bekam. Von B. F. Skinner (geb. 1904) wurde diese Apparatur verbessert und als sogenannte Skinnerbox bekannt (Angermeier, 1976). Im Gegensatz zu den herkömmlichen, mehr qualitativen Testverfahren, wie zum Beispiel dem Lernen im Labyrinth,

der Bestimmung der negativen Geotaxis oder summarischen Motilitätsmessungen, liefern instrumentelle Verhaltens-tests (Ferster and Skinner, 1957) direkte numerische Daten, die am Ende und während des Versuchsablaufes ohne Beeinflussung der Versuchstiere durch den Experimentator registriert werden. Die bei herkömmlichen Testverfahren oft unvermeidliche subjektive Beurteilung der Verhaltensleistung entfällt (Bornhausen, 1983). Für die Untersuchung des operanten Verhaltens bzw. der Auswirkung von ionisierenden Strahlen auf dieses Verhalten stehen verschiedene Bestärkungsprogramme zur Verfügung. Eine gelegentliche Bestärkung kann nur dann erfolgreich angewendet werden, wenn durch stetige Bestärkung zuvor das operante Verhalten bereits eine gewisse Verhaltenshäufigkeit aufweist. Die Bestärkung erzielt dabei ihre beste Wirkung, wenn sie dem Verhalten unmittelbar folgt (Angermeier, 1976). In der nachfolgend beschriebenen Untersuchung wurde deshalb zunächst ein vorbereitendes Training (Preliminary Training = PT) durchgeführt, bei dem jedem Hebeldruck unmittelbar eine Futterbelohnung folgte. Das eigentliche Testprogramm beinhaltete dann die Bestärkung großer Verhaltenshäufigkeit (DRH = differential reinforcement of high rate). Hierbei wird eine bestimmte Anzahl von Hebeldrücken, die innerhalb einer vorgegebenen Zeit durchgeführt werden müssen, belohnt. Im Gegensatz dazu steht die Bestärkung geringer Verhaltenshäufigkeit (DRL = differential reinforcement of low rate). Bei diesem Schema darf das Versuchstier während eines angezeigten Intervalls den Hebel nicht betätigen (Angermeier, 1976).

Diese Bestärkungsschemata wurden bereits vorher in einer strahlenbiologischen Arbeit (Oberwallner, 1984) eingesetzt, in der die Auswirkung verschiedener Strahlendosen (15, 30, 60, 90 rd) am 13. Gestationstag untersucht wurde. Basierend auf den Erfahrungen, die dabei gewonnen werden konnten, wurde für unsere Experimente den Versuchstieren eine

Strahlendosis von 0,6 Gy (60 rd) appliziert. Nachdem bei dieser Arbeit die Untersuchung der Auswirkung ionisierender Strahlen am 13. Tag p.c. auf das operante Verhalten keinen deutlichen Unterschied zwischen Kontrolltieren und behandelten Tieren erbrachte, war es von Interesse, zusätzlich zum 13. Tag p.c. andere Gestationstage zu untersuchen. Es wurde ein früherer (11. Gestationstag) und ein späterer Zeitpunkt (16. Gestationstag) ausgewählt.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Tiere

Für die Verhaltenstests wurden weibliche Wistar-Ratten der SPF-Zucht Neuherberg verwendet. Die Tiere waren zu Beginn dieser Tests 74 ( $\pm 3$ ) Tage alt. Bei Beendigung der Versuche hatten sie ein Alter von 164 ( $\pm 3$ ) Tagen.

#### 3.2. Hilfsmittel

Die Gewichtsentwicklung der Muttertiere und ihrer Nachkommen wurde mit Hilfe einer elektronischen Tierwaage (Sartorius Mod. 3716 MP) festgestellt. Diese war mit einem Laborrechner (Commodore VC-20), einem Diskettenlaufwerk VC 1541 und einem Drucker (Commodore VC 1515) verbunden. Bei jeder Wägung registrierte der Rechner fünf Werte und bildete daraus den Mittelwert. Auf dem Ausdruck waren sodann die Gewichte der einzelnen Tiere, der Mittelwert der Tiergruppe sowie Standardabweichung und mittlerer Fehler abzulesen.

#### 3.3. Haltung

Sowohl die Elterntiere als auch die Nachkommen wurden in Standard-Makrolon-Käfigen (40x25x15cm) gehalten. Die Käfige waren oben mit einem Metallgitter abgeschlossen und hingen in Metallständern in einem schallgedämpften vollklimatisierten Laborraum an der Wand. Die Muttertiere saßen einzeln, die Testtiere nach dem Absetzen zu zweit in ihren Behältern. Futter (Altromin Standarddiät Nr. 1314 in Pelletform) und Wasser (Leitungswasser in Flaschen) bekamen sie ad libitum. Einmal pro Woche wurden die verschmutzten

Käfige gegen saubere ausgetauscht, und zweimal wöchentlich erhielten die Tiere frisches Wasser und Futter. Diese Arbeiten, wie auch die sonstige Handhabung der Versuchsratten, führte immer die gleiche Person aus, um den Tieren unnötigen Streß durch fremde Personen zu ersparen. In den vollklimatisierten Räumen herrschte eine Temperatur von 23 Grad Celsius ( $\pm 2$  Grad) und eine relative Luftfeuchtigkeit von 55% ( $\pm 5\%$ ). Eine Zeitschaltuhr (Theben MEM 88a) sorgte für einen zwölfstündigen Hell- Dunkel-Rhythmus (07.00 Uhr - 19.00 Uhr MEZ).

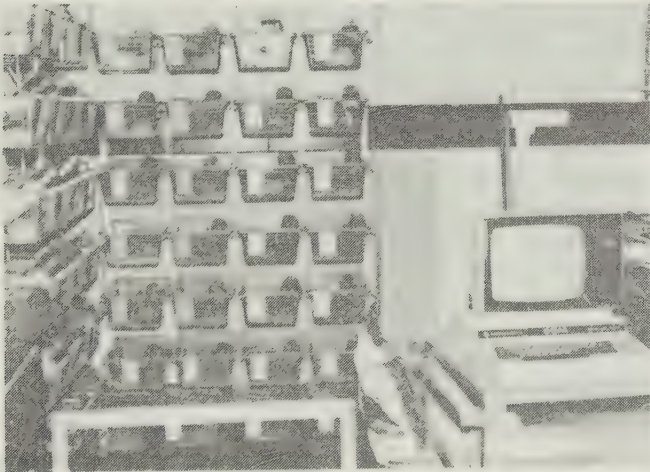


Abb. 1

Versuchstierstall

#### 3.4. Zucht

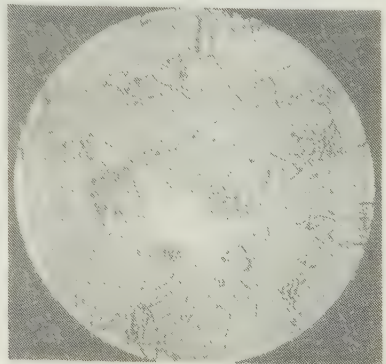
Als Grundlage für die Durchführung der Zucht diente die NCTR/FDA Studie (1980), sowie entsprechende Literatur (Gulden van der et al., 1975 ; Hagemann und Schmidt, 1960; Jung, 1962)

##### 3.4.1. Paarung

Die Tiere für die Paarung waren durchschnittlich 105 (96-113) Tage alt. Ratten haben einen Brunstzyklus von 6 ( $\pm 2$ ) Tagen (Gulden van der et al., 1975; Jung, 1962). Da die Ovulation meist nachts stattfindet, erfolgte die Paarung zwischen 17.30 Uhr und 08.30 Uhr. Um 17.30 Uhr wurde je ein weibliches Tier zu einem männlichen in den Käfig gesetzt. Am nächsten Tag um 8.30 Uhr erfolgte ein Vaginalabstrich mit Hilfe eines mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchteten Wattestäbchens. Dieses durfte nicht zu weit eingeführt werden, da es sonst zu einer Scheinträchtigkeit kommen kann. Die Tiere wurden wieder getrennt, wobei diejenigen mit positivem Abstrich (Spermien unter dem Mikroskop zu erkennen) einzeln in einen Käfig gesetzt wurden, die anderen zu zweit. Gepaart wurden pro Nacht zwischen 28 und 36 weibliche Ratten. Es waren fünf Paarungen notwendig um 35 positive Abstriche zu erhalten. Die positiven Tiere wurden am Tag 0 (= Tag des Vaginalabstriches) und anschließend im Abstand von je einer Woche gewogen.

##### Abb. 2

positiver Vaginalabstrich  
mit Spermien



### 3.4.2. Behandlung

Die Bestrahlung erfolgte mit Caesium-137 (Gammastrahlung) in einer Kammerbestrahlungsanlage des Typs HWM-D-200 (Fa. Wellisch Müller), deren Frei-Luft-Dosisleistung zu diesem Zeitpunkt 1,065 Gy/min (106,5 rd/min) betrug (Abb.3 a,b,c). Die Bestrahlungskammer befindet sich in der Mitte zwischen zwei Strahlenquellen. Innerhalb der Kammer kann die Dosisabweichung maximal 5 % betragen. Aufgrund der vorgegebenen Dosisleistung konnten die einzelnen Dosen nur mit Hilfe der Bestrahlungszeit, die mit einer Stoppuhr gemessen wurde, verändert werden (siehe Kalibrierungskurve Abb. 4). In regelmäßigen Abständen wird die Dosisleistung mit Hilfe eines Kondimeters (Fa. Pylchlau) überprüft. Hierbei handelt es sich um Kondensationskammern, die mit 250 Volt aufgeladen werden und sich bei Bestrahlung entladen. Von der Entladungsgröße kann dann auf die Dosisleistung geschlossen werden. Der Faktor für das Verhältnis von Luftdosis zur Gewebedosis wird anhand eines Plexiglas-Phantoms ermittelt. Zur Bestrahlung wurden die Tiere in Plastikboxen (20x9x6cm) gesetzt, die durch einen Deckel verschließbar waren.

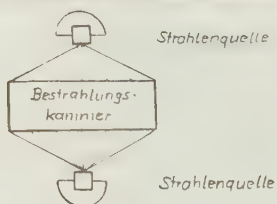
Da von den 35 trächtigen Tieren 21 den gleichen Tag 0 der Gestation hatten, wurden daraus drei Gruppen mit je 7 Tieren gebildet. Für die vierte Gruppe boten sich weitere 7 Tiere an, bei denen der Tag 0 innerhalb ihrer Gruppe nur um einen Tag variierte, im Vergleich zu den anderen drei Gruppen jedoch 5 bzw. 6 Tage früher lag. Die Bestrahlung erfolgte am 11., 13. oder 16. Gestationstag (10.00 Uhr). Jedes Tier erhielt eine einmalige Dosis von 0,60 Gy (60 rd). Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls in die Plastikboxen gesetzt und zur Anlage transportiert (am 16. Gestationstag), erhielt aber keine Bestrahlung. Die restlichen 7 Tiere, die nach der Einteilung in vier Gruppen zu je 7 Tieren noch verblieben, wurden überhaupt keiner Behandlung unterzogen.



a



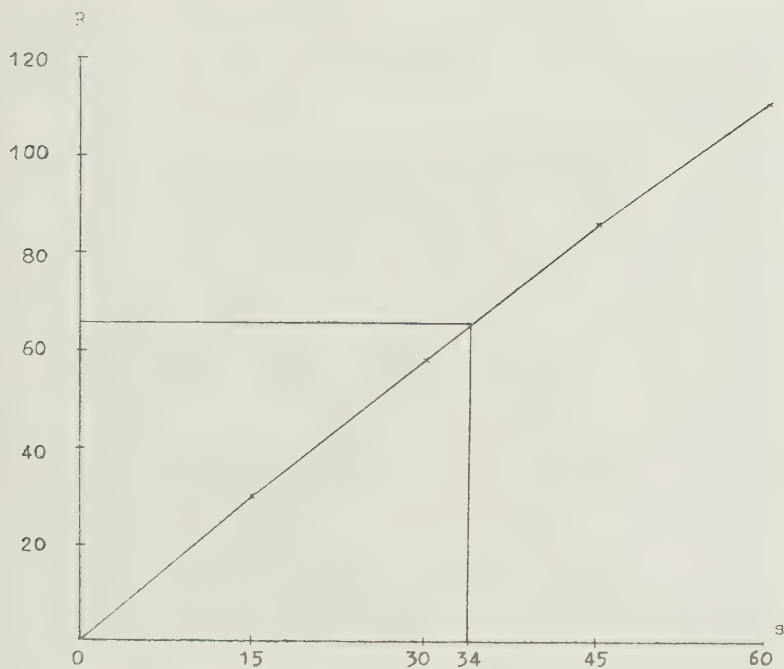
b



c

**Abb. 3** Caesium-137-Kammerbestrahlungsanlage

- a) gesamte Anlage
- b) geöffnete Kammer
- c) Lage der Kammer



1 R = 0,96 rd

Faktor für die Dosis in Rattenmitte = 0,95

60 rd in Rattenmitte = 65,8 R

58 R  $\hat{=}$  30 s Bestrahlungsdauer

65,8 R  $\hat{=}$  34,0 s Bestrahlungsdauer

#### Abb. 4

Kalibrierungskurve für die Bestrahlung mit 60 rd durch eine Caesium-137-Kammerbestrahlungsanlage

### 3.4.3. Geburt

Die Geburt erfolgte bei allen Tieren am 22. Tag. Um 8.00 Uhr und um 16.00 Uhr wurden die Muttertiere kontrolliert. Wenn das Muttertier die Jungen zwischen 8.00 Uhr und 16.00 Uhr geboren hatte, zählte dieser Tag als Tag 0, bei Würfen die vor 8.00 Uhr zur Welt kamen, als Tag 1 (NCTR/FDA 1980). Die durchschnittliche Wurfgröße betrug bei der Kontrollgruppe 11.5, bei den Tieren, die am 11. Tag bestrahlt wurden, 12.4, bei Bestrahlung am 13. Tag 11.7, bei Exposition am 16. Tag 11.4 und bei den Tieren, die nicht behandelt wurden, 12.7.

Am 1. Lebenstag wurden alle Würfe auf acht Tiere reduziert, wobei ein Geschlechtsverhältnis von 4:4 oder 3:5 hergestellt wurde. Aus dem Wurf wurden die Neugeborenen mit dem niedrigsten Gewicht herausgenommen (NCTR/FDA, 1980). Wurfgröße, Totgeburten und nachträglich gestorbene Tiere der einzelnen Muttertiere können aus Tabelle 1 gesehen werden.

Tab. 1 Aufstellung der Wurfgrößen, Totgeburten und Sterbefälle  
Die Tiere Nr. 1-6 und Nr. 14 wurden weder bestrahlt noch schein-  
bestrahlt.

| Tiernr. | Wurfgröße | Bestrahlungszeitp. | Totgeburten | innerhalb<br>von 1 Wo.<br>gestorben |
|---------|-----------|--------------------|-------------|-------------------------------------|
| 1       | 13        | -                  | -           | 2                                   |
| 2       | 11        | -                  | -           | -                                   |
| 3       | 15        | -                  | 1           | -                                   |
| 4       | 10        | -                  | -           | -                                   |
| 5       | 12        | -                  | -           | -                                   |
| 6       | 15        | -                  | -           | -                                   |
| 14      | 13        | -                  | -           | -                                   |
| 7       | 11        | 11. Tag p.c.       | -           | -                                   |
| 8       | 15        | 11. Tag "          | 1           | -                                   |
| 9       | 12        | 11. Tag "          | -           | -                                   |
| 10      | 13        | 11. Tag "          | -           | -                                   |
| 11      | 12        | 11. Tag "          | -           | -                                   |
| 12      | 12        | 11. Tag "          | -           | -                                   |
| 13      | 12        | 11. Tag "          | -           | -                                   |
| 15      | 11        | 13. Tag "          | -           | -                                   |
| 16      | 11        | 13. Tag "          | -           | -                                   |
| 17      | 12        | 13. Tag "          | -           | -                                   |
| 18      | 14        | 13. Tag "          | -           | -                                   |
| 19      | 10        | 13. Tag "          | -           | -                                   |
| 20      | 12        | 13. Tag "          | 1           | -                                   |
| 21      | 12        | 13. Tag "          | -           | -                                   |
| 22      | 12        | 16. Tag "          | -           | -                                   |
| 23      | 15        | 16. Tag "          | -           | -                                   |
| 24      | 10        | 16. Tag "          | -           | -                                   |
| 25      | 9         | 16. Tag "          | -           | -                                   |
| 26      | 9         | 16. Tag "          | -           | -                                   |
| 27      | 12        | 16. Tag "          | -           | -                                   |
| 28      | 13        | 16. Tag "          | -           | -                                   |
| 29      | 12        | Kontrolle          | -           | -                                   |
| 30      | 10        | "                  | -           | 1                                   |
| 31      | 10        | "                  | -           | -                                   |
| 32      | 12        | "                  | -           | -                                   |
| 33      | 14        | "                  | 2           | 1                                   |
| 34      | 12        | "                  | 1           | -                                   |
| 35      | 11        | "                  | -           | -                                   |

#### 3.4.4. Aufzucht

Am ersten Lebenstag wurde nach Reduzierung der Wurfgröße auf acht Tiere das Wurfgewicht festgestellt. Weitere Gewichtskontrollen erfolgten im Abstand von einer Woche. Im Alter von drei Wochen wurden die Jungen abgesetzt und getrennt nach weiblichen und männlichen Nachkommen zu zweit in Käfigen gehalten.

Für die Zusammenstellung der vier Testgruppen wurden aus jedem Wurf ein bis zwei weibliche Tiere ausgewählt, deren Gewicht etwa dem Durchschnitt des Wurfs entsprach. Jede Gruppe bestand schließlich aus zehn Tieren, die jeweils zu zweit in einem Käfig gehalten wurden. Da die Verhaltenstests als Blindversuch durchgeführt werden sollten, wurden die Gruppen nicht mit dem Tag der Bestrahlung gekennzeichnet, sondern mit A, B, C, D, wobei die Zuordnung zu den entsprechenden Bestrahlungszeitpunkten in einem verschlossenen Briefumschlag bis zur Beendigung der Tests aufbewahrt wurde. Als weitere Kennzeichnung erhielt jedes Tier eine Nummer durch Lochung der Ohren (Abb. 5).

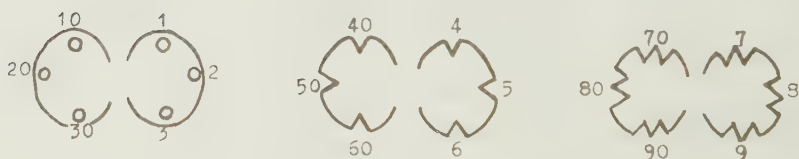


Abb. 5

Ohrmarkierung

### 3.5. Verhaltenstests

#### 3.5.1. Apparative Ausstattung

##### Versuchskäfige

Die zehn Skinner-Boxen befinden sich in einem schallgedämpften und klimatisierten Laborraum. Sie bestehen aus Plexiglas und haben eine Größe von 30x25x50cm (hergestellt in Neuherberg). 4 cm über dem Boden befindet sich ein Metallhebel (2x3 cm) an der vorderen inneren Schmalseite des Käfigs. Der daran befestigte Mikroschalter muß mit einer Kraft von 0,25 N (=25 p) betätigt werden. An der Außenseite der Testkäfige ist ein Futterautomat (Gerbrands Mod. D-1) angebracht, der über einen elektronischen Schaltmechanismus mit dem Hebel verbunden ist. Er ist mit Futterpillen (Bioserv Dustless Precision Pellets, Standard Formula 45 mg) gefüllt, die über ein Kunststoffrohr in eine Schale in 2 cm Höhe neben dem Metallhebel fallen können. Wasser stand den Tieren in einer Flasche, die an der Außenseite befestigt werden konnte, ad libitum zur Verfügung.

##### Steuerung

Jede Versuchskammer steht mit einem Steuerautomaten in Verbindung, der für die Steuerung der Tests und die Registrierung aller anfallenden Daten sorgt. Registriert werden:

Anzahl der Hebeldrücke während der Hellphase = HDH

Anzahl der Hebeldrücke während der Dunkelphase = HDD

Anzahl der Belohnungen (Reinforcements) = RI

Der Steuerautomat selbst wird von einem Laborrechner (Commodore CBM 4032) kontrolliert. Dies gewährleistet neben der kontinuierlichen Registrierung der Hebeldrücke auch die Erfassung der Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden Hebeldrücken, den sog. Interresponse Intervallen (IRI). Die Daten werden auf 5 1/4 Zoll Disketten gespeichert.

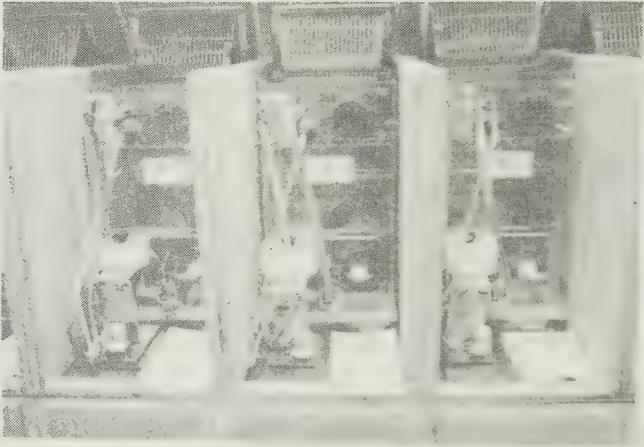


Abb. 6

Skinner-Boxen

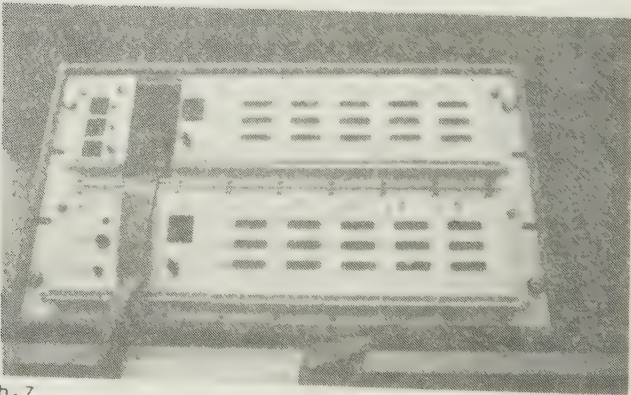


Abb. 7

Steuerapparat

### 3.5.2. Testprogramme

Im Alter von etwa 10 Wochen wurde die erste Versuchsgruppe (Gruppe A) in die Skinnerboxen gesetzt.

Zunächst mußte die Gruppe ein vorbereitendes Training (Preliminary Training = PT) absolvieren. Dieses dauerte drei Stunden (von 12.30 Uhr bis 15.30 Uhr) und bestand aus zwei Perioden von je 90 Minuten Dauer. Diese Perioden waren unterteilt in eine Hellphase von 30 min und eine Dunkelphase von 60 min. Die Hellphase wurde durch das Aufleuchten kleiner Lämpchen in den Boxen angezeigt, der Raum selbst blieb dunkel. Zu Beginn jeder Hellphase erhielten die Tiere ein Futterpellet, weitere Belohnungen für jeden Hebeldruck nur in der Hellphase. Ein kleines Signallicht zeigte dabei die Hebeldrücke an. Durch dieses Programm sollten die Ratten sich an die Versuchskäfige gewöhnen und lernen, den Zusammenhang zwischen Hebeldrücken und Futterbelohnungen herzustellen.

Nach diesen drei Stunden (um 15.30 Uhr) wurde der Steuer-automat umgeschaltet auf das eigentliche Testprogramm "Differential Reinforcement of High Rate" (DRH). In diesem Programm werden nur Hebeldrücke belohnt, die in einer bestimmten Anzahl während einer vorgegebenen Zeit ausgeführt wurden. Als erstes mußten die Ratten das Programm DRH 2/1 lernen; d. h. zweimal in einer Sekunde drücken, um eine Belohnung zu erhalten. Dafür hatten sie insgesamt 72 Stunden (von Freitag bis Montag) = 48 Hell-Dunkel-Perioden Zeit. Jeweils nach 24 Stunden mußte die Diskette gewechselt werden.

Die Gruppen B,C und D hatten an den folgenden Wochenenden die gleichen Programme zu absolvieren.

Dem Programm DRH 2/1 folgte das Programm DRH 4/2, wobei wieder die Gruppe A den Anfang machte. Hierbei mußte der Hebel viermal in zwei Sekunden gedrückt werden, um eine Belohnung zu erhalten.

Als drittes und letztes Test-Programm kam schließlich das Testverfahren "Differential Reinforcement of Low Rate" (DRL) 1/8 an die Reihe. Es forderte von den Tieren die Einhaltung bestimmter Pausen zwischen den Hebeldrücken, in diesem Fall einer Pause von acht Sekunden. Das Ende dieser acht Sekunden wird dabei von einem grünen Licht in der Skinner-Box angezeigt. Jeder Hebeldruck während der Pause läßt die acht Sekunden von neuem beginnen. Das DRL-Verfahren eignet sich als Vergleichsmethode zum DRH-Verfahren, da es weniger von der allgemeinen Aktivität des Tiers abhängig ist.

Um die gleichen Ausgangsbedingungen zu haben wie beim DRH 2/1, wurde sowohl dem DRH 4/2 als auch dem DRL 1/8 Programm ein dreistündiges FT vorangestellt. Die Dauer der Testreihe erstreckte sich auf insgesamt 12 Wochen.

### 3.6. Zusätzliche Untersuchungen

#### 3.6.1. Kontrolle der Entwicklung der Nachkommen

Um die Entwicklung der Nachkommen zu überprüfen, wurden folgende Beobachtungen und Tests durchgeführt:

1. Öffnen der Ohren

Kontrolle vom 3. bis 4. Tag

2. "Surface righting"

Kontrolle vom 3. bis 5. Tag

Die Tiere werden auf den Rücken gelegt, kurz festgehalten und kontrolliert, ob sie sich innerhalb von zwei Sekunden umdrehen können.

3. Negative Geotaxis

Kontrolle vom 6. bis 8. Tag

Die Jungen werden mit dem Kopf nach unten auf eine schiefe Ebene (45 Grad) gesetzt und beobachtet, ob sie sich innerhalb von 5 Sekunden umdrehen.

4. Öffnen der Augen

Kontrolle vom 12. bis 16. Tag

Es wird kontrolliert, ob beide Augen geöffnet sind.

5. Durchbruch der Schneidezähne

Kontrolle vom 7. bis 13. Tag

Sowohl die oberen, als auch die unteren Schneidezähne müssen durchgebrochen sein.

6. Descensus testicularum

Kontrolle vom 21. bis 26. Tag

7. Öffnen der Vagina

Kontrolle mit einem Wattestäbchen vom 30. bis 40. Tag

### 3.6.2. Präparate für die Elektronenmikroskopie

Im Alter von 3 Wochen (nach dem Absetzen), 3 Monaten und nach Beendigung der Verhaltenstests mit etwa 6 Monaten, wurden Gehirnpräparate hergestellt und im Raster-Elektronenmikroskop (Stereoscan, Cambridge S 4-10) untersucht. Die Tiere erhielten zunächst eine leichte Narkose mit Äther und dann intraperitoneal Pentobarbital (Nembutal®). Der Brustkorb wurde eröffnet, und in die linke Herzkammer 3-5 ml physiologische Kochsalzlosung gespritzt, wobei die rechte Vorkammer durch einen kleinen Schnitt geöffnet wurde, so daß das Blut abfließen konnte. Anschließend erfolgte eine Perfusion mit 3-5 ml Fixationslösung (gepuffertes Glutaraldehyd). Das Gehirn wurde entnommen, halbiert, in dünne Scheiben geschnitten und in die Fixationslösung gelegt. Nach einigen Tagen wurden die Präparate für 24 Stunden in Aqua bidest gegeben. Anschließend kamen sie jeweils 10 Minuten in Alkohol verschiedener Konzentration (50%, 70%, 80%, 96%, 100%) und in Amylacetat (80%, 90%, 100%). Nachdem sie etwa vier Stunden in Kohlendioxyd in einer Kritischen-Punkt-Anlage (Critical-Point-Anlage, Bomar SPC-900 Ex) getrocknet worden waren, befestigte man sie mit Silber auf einer Metallunterlage und beschichtete sie in einer Aufdampfungsanlage (Sputter-Anlage, SC-Mini-Coater) mit Gold.

### 3.6.3. Präparate für die Lichtmikroskopie

Ebenfalls im Alter von 3 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten wurden Präparate für das Lichtmikroskop hergestellt. Die Präparation ging ähnlich vor sich wie bei den Proben für das Elektronenmikroskop. Es wurde jedoch nicht mit Glutaraldehyd perfundiert. Die ganzen Gehirne kamen in 4%iges Formalin und blieben dort einige Tage liegen. Anschließend wurden in der Abteilung für Pathologie (Dr. Luz) Paraffinschnitte davon angefertigt.

### 3.7. Statistik

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um Stichprobenuntersuchungen handelte, wurde für die Ermittlung der Signifikanz der Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Bestrahlungsgruppen ein Differenztest für Mittelwerte von Normalverteilungen durchgeführt. Die Tiere der zu vergleichenden Gruppen stammten aus verschiedenen Würfen, so daß es sich hier um unabhängige Stichproben mit bekannten Varianzen handelte. Mit Hilfe dieses Parameter-tests wurde die Hypothese  $H_0: \mu_1 = \mu_2$  gegen die Hypothese  $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$  getestet.

Als Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  wurde 0,05 bzw. 0,1 gewählt, wobei der zugehörige Wert  $z$  aus einer Tabelle für  $1-\alpha$  entnommen werden konnte. Der Test wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

1. Ablesen des Wertes  $z$  für  $1-\alpha$  aus der Tabelle
2. Berechnung der Annahmegrenzen

$$c_u = -z \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}$$

$$c_o = z \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}$$

3. Berechnung der Mittelwerte  $\bar{x}$  und  $\bar{y}$  der Stichproben

4. Vergleich:  $c_u \leq \bar{x} - \bar{y} \leq c_o$

(Dürr und Mayer, 1981).

Fällt nun  $\bar{x} - \bar{y}$  in den Ablehnungsbereich, so trifft die Hypothese  $H_0: \mu_1 = \mu_2$  nicht zu, sondern die Alternativhypothese  $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$ .

Die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Bestrahlungsgruppe sind also dann signifikant, wenn  $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$  zutrifft.

Erklärung der verwendeten Zeichen:

$H$  : Hypothese

$\mu_1$  : Mittelwert der Kontrollgruppe einer Normalverteilung

$\mu_2$  : Mittelwert der Bestrahlungsgruppe einer Normalverteilung

$\alpha$  : Irrtumswahrscheinlichkeit

$z$  : Wert aus der Tabelle für  $1 - \alpha$

$c_u$  : untere Annahmegrenze

$c_o$  : obere Annahmegrenze

$\sigma_1^2$  : Varianz der Kontrollgruppe

$\sigma_2^2$  : Varianz der Bestrahlungsgruppe

$n_1$  : Stichprobenzahl der Kontrollgruppe

$n_2$  : Stichprobenzahl der Bestrahlungsgruppe

$\bar{x}$  : errechneter Mittelwert der Kontrollgruppe

$\bar{y}$  : errechneter Mittelwert der Bestrahlungsgruppe

#### 4. Ergebnisse

##### 4.1. Gewichtsentwicklung der trächtigen Muttertiere

Die Muttertiere wurden am Tag nach der Paarung und dann dreimal im Abstand von je einer Woche gewogen. Die Gewichtszunahmen pro Gruppe (Mittelwert aus 7 Muttertieren) sind aus folgender Tabelle zu entnehmen.

Tab. 2

Gewichtszunahmen der Muttertiere (Mittelwerte)

| Tag der<br>Trächtigkeit | B e s t r a h l u n g s z e i t p u n k t |         |         |           |
|-------------------------|-------------------------------------------|---------|---------|-----------|
|                         | 11. Tag                                   | 13. Tag | 16. Tag | Kontrolle |
| 7                       | 20.95g                                    | 23.46g  | 21.01g  | 20.11g    |
| 14                      | 20.70g                                    | 22.38g  | 29.72g  | 28.21g    |
| 21                      | 75.39g                                    | 62.00g  | 58.54g  | 68.19g    |
|                         | 117.04g                                   | 107.84g | 109.27g | 116.51g   |

Die Tiere, die am 13. bzw. 16. Trächtigkeitstag bestrahlt wurden, nahmen durchschnittlich 8.67 g (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) bzw. 7.24 g (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) weniger zu als die Kontrolltiere, während die Gruppe, die am 11. Tag bestrahlt wurde, 0.53 g (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) mehr zunahm als die Kontrollgruppe. Äußerlich erkennbare, makroskopische Veränderungen an den Muttertieren konnten nicht beobachtet werden. Der Gewichtsverlauf während der Trächtigkeit kann aus der Abb.8 ersehen werden.

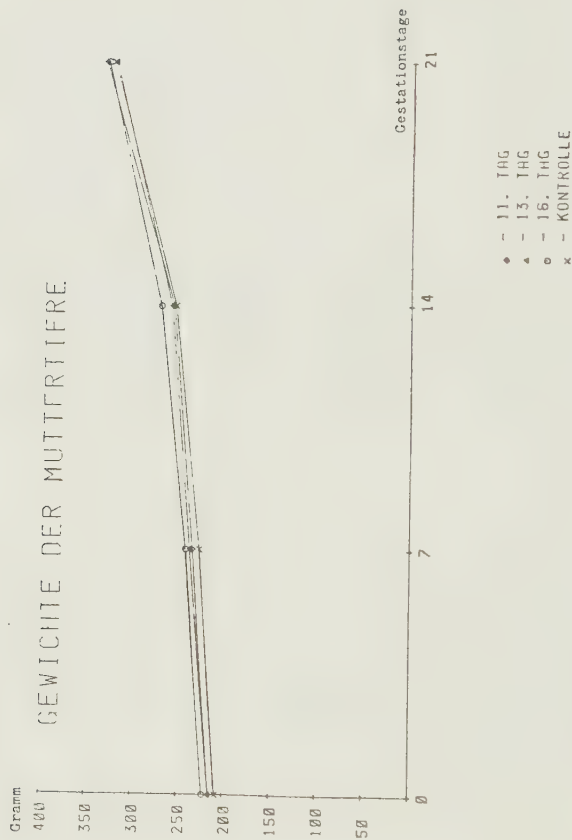


Abb. 8  
 Gewichtsentwicklung der trächtigen Muttertiere (Mittelwert der 7 Tiere). Die Wägung erfolgte am Tag nach der Paarung und dann in wöchentlichen Abständen.

## 4.2. Geburt

### 4.2.1. Wurfgröße

Die Anzahl der Neugeborenen der einzelnen Würfe kann aus der Tabelle 1 unter Punkt 3.4.3. entnommen werden. Der Mittelwert der Wurfgröße pro Gruppe betrug:

|                                |                  |
|--------------------------------|------------------|
| Kontrollgruppe                 | 11.5 Neugeborene |
| am 11. Gestationstag bestrahlt | 12.4 "           |
| am 13. Gestationstag bestrahlt | 11.7 "           |
| am 16. Gestationstag bestrahlt | 11.4 "           |

### 4.2.2. Totgeburten und gestorbene Tiere

Insgesamt wurden 6 Totgeburten (s. Tab. 1 bei 3.4.3.) registriert, wobei es nicht auszuschließen war, daß weitere totgeborene oder lebensschwache Tiere bereits während der Nacht von den Müttern aufgeessen worden waren. Tote kamen vor allem in großen Würfen vor (mehr als 11 pro Wurf) und zeigten keine äußerlich erkennbaren Schäden. In Tabelle 3 ist der Prozentsatz der Totgeburten bezogen auf die Wurfgröße aufgelistet.

#### Tab. 3 Totgeburten

Die nicht behandelten Tiere wurden weder bestrahlt noch scheinbestrahlt.

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| nicht behandelte Tiere         | 1.1 % |
| Kontrollen                     | 3.7 % |
| am 11. Gestationstag bestrahlt | 1.3 % |
| am 13. Gestationstag bestrahlt | 1.2 % |
| am 16. Gestationstag bestrahlt | 0.0 % |

Damit liegen alle Tiere außer der Kontrollgruppe im Normbereich von 1.3 % (Hagemann, 1960) oder darunter. Innerhalb der ersten Lebenswoche starben noch weitere vier Tiere bzw. wurden von den Müttern aufgefressen. Dabei handelte es sich jedoch ausschließlich um die Kontrollgruppe und die Gruppe der unbehandelten Tiere.

#### 4.2.3. Wurfgewichte

Am 1. Lebenstag wurden die Würfe auf acht Tiere reduziert (wie im NCTR-Bericht empfohlen). Als Kriterium diente dabei das Gewicht bzw. das Geschlechtsverhältnis. Die Tiere mit dem niedrigsten Gewicht wurden herausgenommen, um das Risiko weiterer Verluste durch zu schwache Tiere zu reduzieren. Außerdem wurde berücksichtigt, daß jeder Wurf ein Geschlechtsverhältnis von 4:4 oder 5:3 aufweisen sollte. Die anschließende Wägung brachte folgendes Ergebnis:

|                                 | durchschnittliches Gew./Tier |
|---------------------------------|------------------------------|
| am 11. Gestationstag bestrahlt: | 5.5 g                        |
| am 13. Gestationstag bestrahlt: | 5.3 g                        |
| am 16. Gestationstag bestrahlt: | 5.6 g                        |
| Kontrollgruppe:                 | 5.8 g                        |

Als Normbereich wird in der Literatur (Hagemann 1960, Jung 1962) ein Geburtsgewicht von 4,5-6 g angegeben. Damit liegen alle vier Gruppen innerhalb dieses Bereiches.

In Abb. 9 ist die weitere Gewichtsentwicklung der Würfe dargestellt. Ab dem 14. Lebenstag zeigte sich eine deutliche Divergenz zwischen den mittleren Gruppengewichten, wobei vor allem die Werte der Kontrollgruppe nach oben und diejenigen der Bestrahlungsgruppe vom 13. Tag p.c. nach unten abwichen.

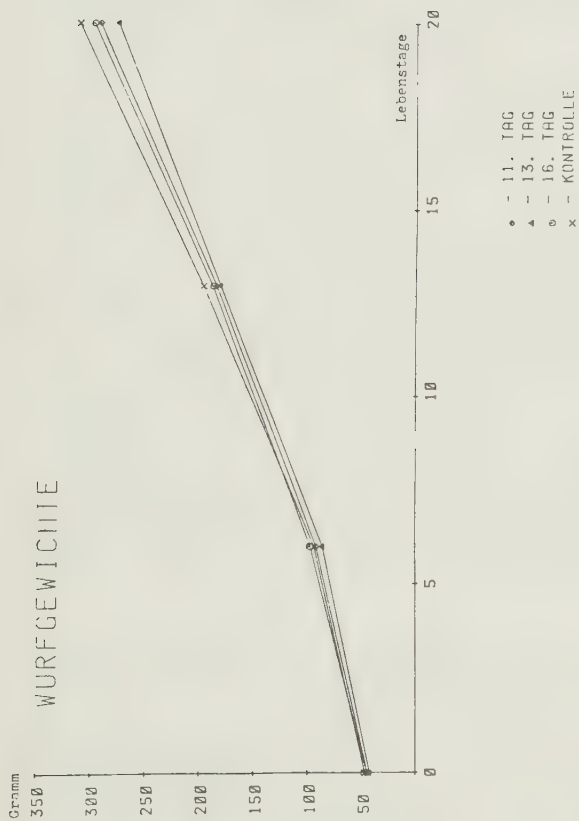


Abb. 9

Gewichtsentwicklung der Würfe nach ihrer Reduzierung auf 8 Tiere (Mittelwert der Gruppe). Gewogen wurde am 1., 6., 13. und 20. Lebenstag.

#### 4.3. Aufzucht

##### 4.3.1. Ergebnisse der Entwicklungskontrolle

Die in Punkt 3.6.1. beschriebenen Kontrollen wurden täglich innerhalb der angegebenen Fristen in Anlehnung an den - allerdings auf Sprague-Dawley-Ratten bezogenen - NCTR-Bericht (1980) durchgeführt. Für das "Surface righting" und die Kontrolle der "negativen Geotaxis" wurden pro Wurf stichprobenweise je 4 Tiere untersucht. Die anderen Parameter wurden bei allen Tieren beobachtet.

Innerhalb der angegebenen Fristen zeigten alle untersuchten Nachkommen die beschriebenen Entwicklungskriterien.

##### 4.3.2. Gewichtszunahmen bis kurz vor dem Absetzen

Vom 1. bis zum 20. Lebenstag hatte die Kontrollgruppe mit einer durchschnittlichen Zunahme von 33.1 g pro Tier am meisten zugenommen. Bei den bestrahlten Tieren hatte die Gruppe vom 16. Tag p.c. die stärkste Zunahme mit 31.6 g. Ihr folgten die Gruppe vom 11. Tag p.c. mit 31.1 g und schließlich die Gruppe vom 13. Tag p.c. mit 29.1 g pro Tier.

##### 4.3.3. Gewichtszunahmen vom Absetzen bis zum Beginn der Untersuchung des Lernverhaltens

Nach dem Absetzen (21. Lebenstag) wurde weiterhin die Gewichtsentwicklung kontrolliert. Wie aus der Abb. 10 zu ersehen ist, lag bei der ersten Wägung das Gewicht der Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c. deutlich über dem der anderen drei Gruppen. Dabei darf jedoch nicht vergessen werden, daß diese Tiere 5 bzw. 6 Tage älter sind als die

übrigen. Bis zur sechsten Wägung dagegen hatte die Kontrollgruppe den Abstand aufgeholt, so daß sie fast genausoviel wog wie die Gruppe vom 11. Tag p.c.. Die beiden anderen Gruppen mit auffällig identischen mittleren Gewichten lagen deutlich (signifikant;  $\alpha \leq 0,1$ ) unter diesem Wert.

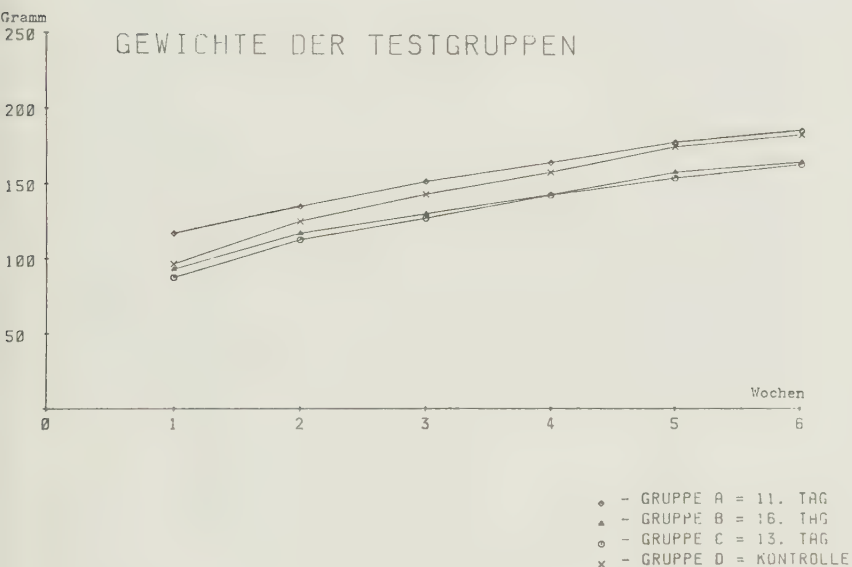


Abb. 10

Gewichtsentwicklung der für den weiteren Versuch zu je einer Gruppe zusammengestellten Tiere (Mittelwert aus 12 Tieren: 10 Test- und 2 Reservetiere). Die Tiere der Gruppe A sind 5-6 Tage älter als die der anderen Gruppen. Die erste Wägung bei der Gruppe A erfolgte im Alter von 39 - 40 Tagen, bei den übrigen Gruppen im Alter von 34 Tagen. Anschließend wurde im Abstand von je 1 Woche gewogen.

#### 4.4. Gewichte während der Verhaltenstests

Die Untersuchungen in den Skinner-Boxen erstreckten sich über 12 Wochen, wobei die Gruppen abwechselnd je 3 x 3 Tage in der Versuchsapparatur waren. Nach Beendigung eines Testschrittes für eine Gruppe wurden gleichzeitig alle Gruppen gewogen. Der Mittelwert dieser Wägungen ist in Abb. 11 dargestellt. Er setzt sich aus den Einzelwerten von je 12 Tieren zusammen (10 Testtiere + 2 Reservetiere, die nicht in den Test kamen).

Bei Beginn der Untersuchung des Lernverhaltens waren die Tiere etwa 2 1/2 Monate, bei Beendigung 5 1/2 Monate alt. Aus der Abb. 11 ist deutlich zu sehen, daß wiederum die Kontrollgruppe und die Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c. einen ähnlichen Gewichtsverlauf haben, ebenso wie die Bestrahlungsgruppe vom 13. und 16. Tag p.c.. Die Differenz zwischen den beiden oberen Kurven und den beiden unteren betrug am Ende der Tests etwa 19 g (signifikant;  $\alpha \leq 0,05$ ), das sind bezogen auf das Gewicht der Kontrollgruppe 7.2 %.

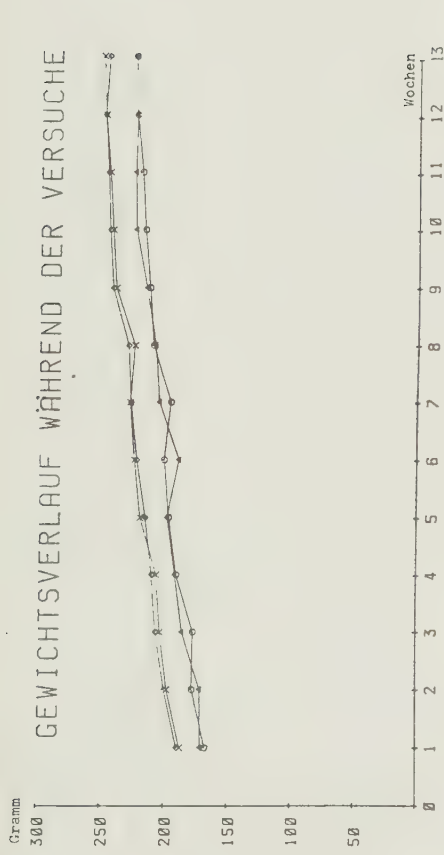


Abb. 11

Gewichtsentwicklung der Versuchstiere (Mittelwert aus 10 Test- und 2 Reservetieren) während der Verhaltensuntersuchungen. Auf der Abszisse sind die Wochen nach Beginn der Tests aufgetragen. Die Tiere der Gruppe A sind 5-6 Tage älter.

#### 4.5. Lernleistung

Die Versuchstiere hatten zum Erlernen eines Testschritts jeweils 72 Stunden Zeit. Während dieser 3 Tage verblieben sie ununterbrochen in den Skinner-Boxen. Jeweils nach 24 Stunden wurden die Disketten gewechselt, da ihre Speicherkapazität für drei Tage nicht ausreichte. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch die Funktion der Versuchsanordnung überprüft. Die Daten konnten später entweder als Verhaltensleistung während der einzelnen Tage oder auch aufsummiert über alle 3 Tage hinweg ausgedruckt werden. Auf dem Ausdruck sind sowohl die Einzeldaten der zehn Tiere als auch der Mittelwert der Gruppe abzulesen und zwar für Hebeldrücke in der Hellphase (HDH), Hebeldrücke in der Dunkelphase (HDD), Anzahl der Belohnungen (RI), Gesamthebeldrücke und spezifische Testleistung in %. Ferner sind auf dem Ausdruck die Standardabweichung und der Standardfehler pro Hell-Dunkel-Periode registriert. Die spezifische Testleistung in den einzelnen Teststufen wurde nach folgenden Formeln berechnet:

|                          |                                      |
|--------------------------|--------------------------------------|
| für das Programm DRH 2/1 | $\frac{RI \times 2 \times 100}{HDH}$ |
| für das Programm DRH 4/2 | $\frac{RI \times 4 \times 100}{HDH}$ |
| für das Programm DRL 1/8 | $\frac{RI \times 100}{HDH}$          |

Bei allen drei Formeln wurde die Anzahl der Belohnungen ins Verhältnis zu den Hebeldrücken in der Hellphase gesetzt, wobei die HDH 100 % darstellen. Ferner wurde bei den Programmen DRH noch die Anzahl der geforderten Hebeldrücke pro Belohnung im Zähler berücksichtigt. Beim DRL dagegen war dies nicht nötig, da nach dem Sperrintervall nur ein Hebeldruck für eine Belohnung erforderlich war.

#### 4.5.1. Gesamtleistung über drei Tage

In Abb. 12 sind die Gesamtleistungen der vier Testgruppen für die drei verschiedenen Lernprogramme als Säulendiagramm dargestellt. Dabei handelt es sich hier - wie auch bei den folgenden Darstellungen - um die Mittelwerte pro Gruppe aus zehn Tieren. Eine Ausnahme bildet lediglich die Gruppe B. Bei ihr war am 3. Tag des ersten Programmschritts (DRH 2/1) der Hebel defekt. Da eine negative Auswirkung dieses Defekts auf die weitere Lernleistung dieses Tiers (Nr. 18) nicht ausgeschlossen ist, wurde für die weitere statistische Analyse der Gruppe B ersatzweise der Mittelwert aus den 9 verbliebenen Tieren eingefügt. Da die Versuche in den Skinner-Boxen als Blindversuch durchgeführt wurden, sind die Gruppen mit A, B, C und D bezeichnet:

- A = Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c.
- B = Bestrahlungsgruppe vom 16. Tag p.c.
- C = Bestrahlungsgruppe vom 13. Tag p.c.
- D = Kontrollgruppe

#### DRH 2/1

Aus der graphischen Darstellung kann ersehen werden, daß jeweils die Gruppen A und B eine ähnliche hohe Säule haben, wie auch die Gruppen C und D. Die höchste Säule hat mit 56.4 % die Kontrollgruppe. Zwischen ihr und der Gruppe A (46.8 %) besteht eine Differenz von 9.6 % (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) Mit rund 2 % ist der Unterschied zu Gruppe C noch wesentlich geringer.

#### DRH 4/2

Bei diesem Programm liegt die Gruppe A mit 64.0 % um 7.6 % (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) höher als die Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe hatte dagegen wieder die gleiche Leistung wie beim Programm DRH 2/1, nämlich 56.4 %. Die deutlich

niedrigste Säule hat die Gruppe B mit 40.9 % (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ). Wie bei dem Programm DRH 2/1 zeigte die Gruppe C eine ähnliche Leistung (55.3 %) wie die Kontrollgruppe.

#### DRL 1/8

Beim Programm DRL 1/8 sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sehr gering. Die niedrigste Säule hat die Gruppe A, jedoch nur mit einem Abstand von 1.4 % zur Kontrollgruppe. Zwischen den Gruppen C und D liegt nur eine Differenz von 0.3 %.

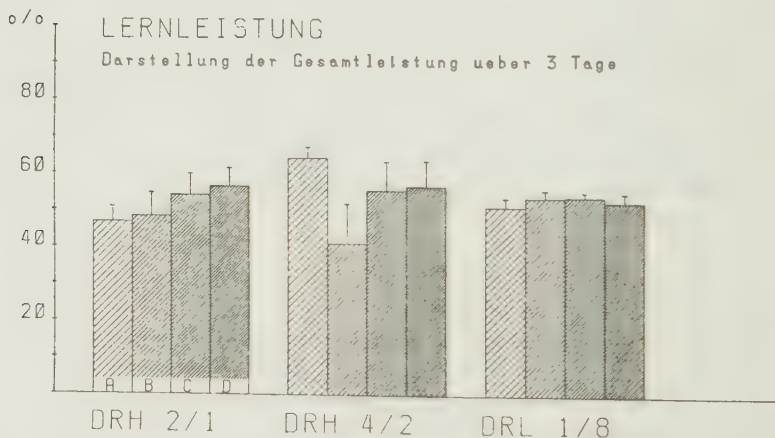


Fig. Praenatale Behandlung, ♀ Ratten

A = 11. Tag

B = 16. "

C = 13. "

D = Kontrolle

T = Standardfehler

#### Abb. 12

Spezifische Testleistung für drei Lernprogramme am Ende des 3. Tags. Die prozentualen Werte wurden nach der im Text beschriebenen Formel errechnet.

#### 4.5.2. Leistungen an den einzelnen Tagen

##### 1. Tag (Abb. 13)

Am 1. Tag des Programms DRH 2/1 waren die Gruppen B, C und D nahezu gleich. Lediglich die Gruppe A lag mit einer Leistung von 32.9 % um 5.3 % (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) niedriger als die Kontrollgruppe. Beim Programm DRH 4/2 hat die Gruppe A die höchste Säule und die Gruppe B die niedrigste. Zwischen der Gruppen C und D liegt nur eine Differenz von 2.8 %. Ebenfalls kein deutlicher Unterschied ist zwischen den Leistungen beim Programm DRL 1/8 zu erkennen.

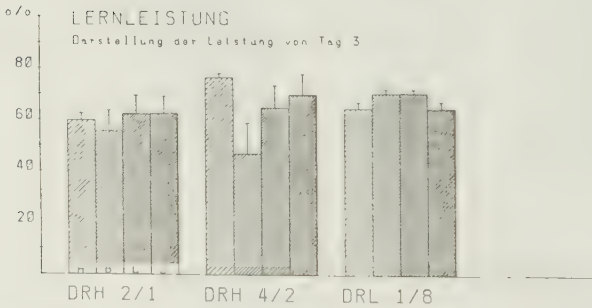
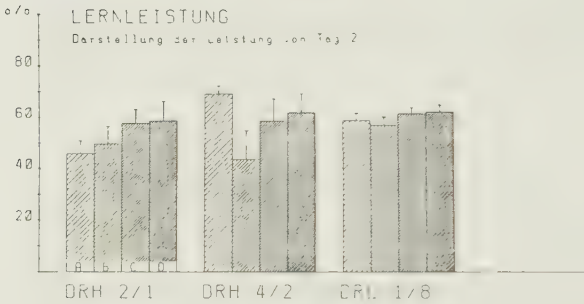
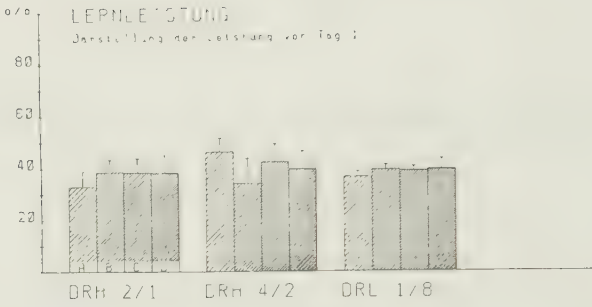
##### 2. Tag (Abb. 13)

An diesem Tag verhalten sich die Leistungen der DRH-Programme der einzelnen Gruppen zueinander wie bei der Gesamtleistung.

Beim DRL-Programm sind die Unterschiede wieder sehr gering. Die höchste Lernleistung wies die Kontrollgruppe - mit dem größten Abstand zur B-Gruppe (Differenz von 5.1 %, nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) - auf.

##### 3. Tag (Abb.13)

Beim DRH 2/1-Programm wies nun nicht mehr die Gruppe A die niedrigste Lernleistung auf, sondern die Gruppe B. Gruppe C und D sind mit 62.0 % bzw. 62.2 % nahezu gleich. Die Säulen des DRH 4/2-Programms sind zwar etwas höher als am 2. Tag, die Unterschiede zwischen ihnen sind aber ähnlich. Beim Programm DRL 1/8 sind die Gruppen A und D (64.0 % bzw. 64,1%) nahezu gleich ebenso die Gruppen B und C (69.9 bzw. 70.0 %).



F... Prenatale Behandlung, g Ratten

11 Tag  
16. Tag  
17. Tag  
Kontroll

Abb. 13

Spezifische Testleistung ohne Berücksichtigung der Daten vom Vortag.

#### 4.5.3. Leistungsverlauf über drei Tage

Die kontinuierliche Darstellung der spezifischen Testleistung bringt den Vorteil, daß die Gruppen zu jedem Zeitpunkt des Versuchs verglichen werden können. Anhand der Steigung der Kurve kann ersehen werden, in welcher Periode die Gruppen besonders leistungsfähig waren. In Perioden, in denen die Kurve parallel zur Abszisse verläuft, wurde kein Leistungszuwachs erbracht.

#### DRH 2/1

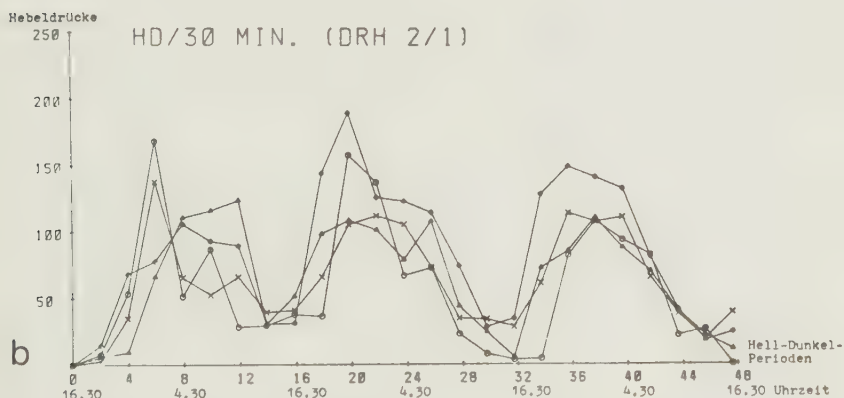
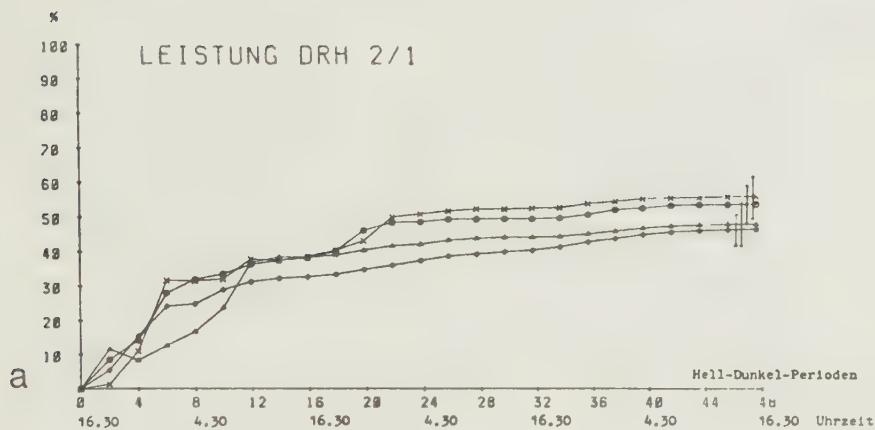
Die Abb. 14 a zeigt die Lernleistung der vier Testgruppen über 72 Stunden. Auf der Abszisse sind die Hell-Dunkel-Perioden aufgetragen, wobei eine Hell-Dunkel-Periode 90 min entspricht (30 min hell, 60 min dunkel). Ferner ist auf der Abszisse die entsprechende Uhrzeit zu ersehen, für die eine Abweichung von + 15 min möglich ist, da infolge des täglichen Diskettenwechsels und der Kontrolle der Versuchsausrüstung eine Zeitverzögerung unvermeidbar war.

Die Kurve der Gruppe D (Kontrollgruppe) weist innerhalb der ersten 4 Perioden einen langsameren Anstieg auf als die Kurven der anderen Gruppen, holt dieses Defizit aber zwischen der 4. und 5. Periode auf und liegt am Ende der drei Tage mit einem Wert von 56.4 % an oberster Stelle. Die Kurve der Gruppe A hat zwar innerhalb der ersten 4 Perioden einen steileren Anstieg als die Gruppe D, flacht dann aber sehr schnell ab und zeigt am Ende des 3. Tages mit 48.8 % den niedrigsten Wert. Die Kurve der Gruppe B steigt innerhalb der ersten 2 Perioden am stärksten an, fällt dann etwas ab, und kam erst sehr viel später als die anderen Gruppen auf einen Wert von über 25 %. Am Ende des ersten Tages erreichte die Gruppe B den Wert der Gruppe D, kann sich jedoch nicht mehr wesentlich steigern, so daß sie bei Beendigung des Programms nur knapp über der Leistung der

Gruppe A liegt. Die Kurve der Gruppe C verläuft teilweise bis zur 20. Periode identisch mit der Kurve der Kontrollgruppe, wird dann von ihr überholt und zeigt nun einen parallelen Verlauf zu dieser in einem Abstand von etwa 2-3 %.

In der Abb. 14b ist die Aktivität der Tiere anhand der Hebeldrücke je Hellphase (30 min) während des Programms DRH 2/1 dargestellt. Die Hebeldrücke in der Dunkelphase wurden nicht berücksichtigt, da aufgrund der Diskriminierung (Hebeldrücke in der Dunkelphase werden nicht belohnt) die Aktivität in dieser Phase gebremst ist.

Aus dem Verlauf der Kurven kann man eine deutliche Nachtaktivität der Tiere feststellen. Die Höhepunkte der Kurven liegen zwischen 22.30 Uhr und 10.30 Uhr, wobei die Gruppen A, C und D ihre maximale Aktivität am 1. und 2. Tag früher hatten als die Gruppe B. Erst am 3. Tag lagen die maximalen Aktivitäten aller vier Gruppen in der Zeit zwischen 22.30 Uhr und 1.30 Uhr. Bis zur 4. Periode ist die Anzahl der Hebeldrücke dagegen relativ gering. Der Vergleich der Kurven zeigt ferner, daß die maximale Aktivität in der Regel mit dem maximalen Anstieg der Leistungskurve übereinstimmt.



$\bar{x}$  = Standardfehler des jeweils letzten Werts

- - GRUPPE A = 11. TAG
- ▲ - GRUPPE B = 16. "
- - GRUPPE C = 13. "
- × - GRUPPE D = KONTROLLE

Abb. 14

a) Lernleistung der vier Testgruppen (Mittelwert aus 10 bzw. 9 Tieren) über 3 Tage für das Programm DRH 2/1. Die Leistung ist in % angegeben. Auf der Abszisse sind die Hell-Dunkel-Perioden und die Uhrzeit aufgetragen. Eine Periode dauerte 90 min (30 min hell, 60 min dunkel).

b) Hebeldruckaktivität (Mittelwert der Gruppen) während der 30-minütigen Hellphase beim Programm DRH 2/1.

DRH 4/2

Bei der Betrachtung der graphischen Darstellung der Lernleistung des Programms DRH 4/2 (Abb. 15a) fallen vor allem drei Befunde auf:

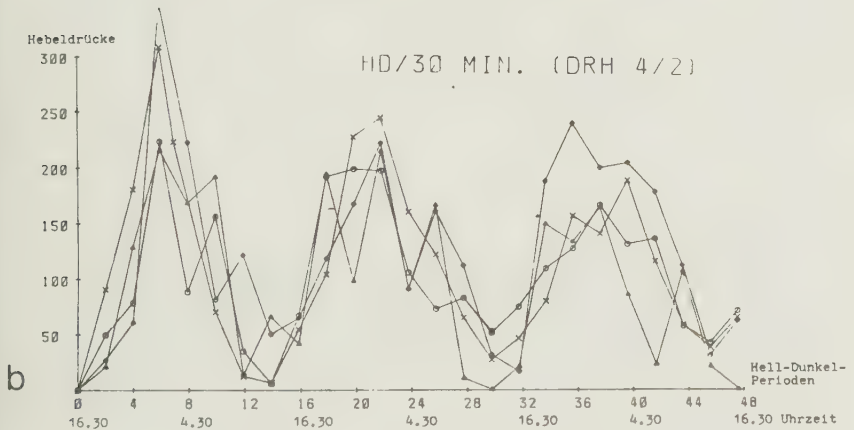
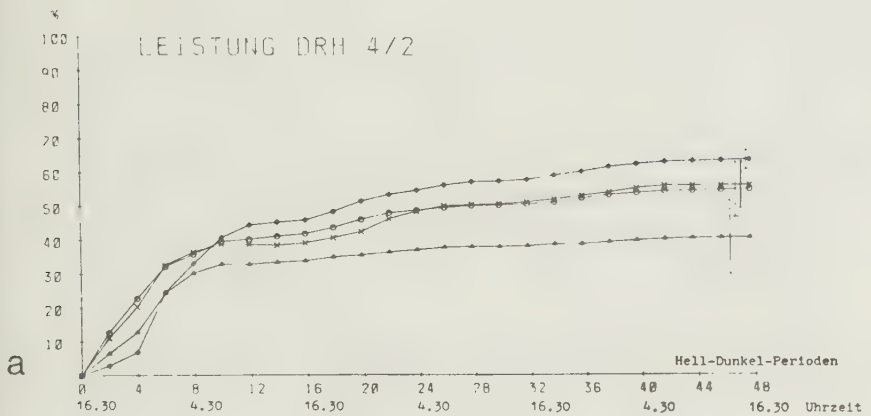
1. der sehr niedrige Verlauf der Leistungskurve der Gruppe B  
Die Kurve zeigt von der 8. Periode an nahezu keine Steigerung mehr. Der Endwert liegt mit 40.9 % um 15.5 % (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) niedriger als der Endwert der Kontrollgruppe.
2. der teilweise identische Verlauf der Kurven von Gruppe C und D  
Die beiden Kurven verlaufen lediglich zwischen der 12. und 22. Periode mit einem etwas größeren Abstand.
3. der hohe Verlauf der Kurve von Gruppe A.  
Besonders zwischen der 4. und 12. Periode hat die Kurve einen steileren Verlauf als die Gruppe B. Mit einem Endwert von 64 % liegt sie am Ende des dritten Tages an oberster Stelle.

Die Aktivitätskurven für das Programm DRH 4/2 verlaufen höher als beim DRH 2/1 Programm (Abb. 15 b). Die Maxima der vier Kurven liegen am 1. und 2. Tag nahezu bei der gleichen Periode, lediglich am 3. Tag sind sie stärker gestreut. Der Anstieg der Kurven am 1. Tag ist steiler als beim DRH 2/1 Programm.

DRL 1/8

Die vier Kurven des DRL 1/8-Programms (Abb. 16a) verlaufen nahezu identisch. Lediglich die Leistung der Gruppe A liegt von Anfang an etwa 2-3 % niedriger. Abgesehen von dem Abschnitt bis zur 4. Periode zeigen die Kurven einen fast gleichmäßigen Anstieg bis zum Ende des dritten Tages.

Die Hebeldruckaktivität (Abb. 16 b) ist entsprechend der Lernanforderung (in 8 Sekunden nur einmal zu drücken) geringer als bei den DRH-Programmen. Die Höhepunkte der Kurven finden sich an etwa den gleichen Stellen wie bei den beiden anderen Programmen.



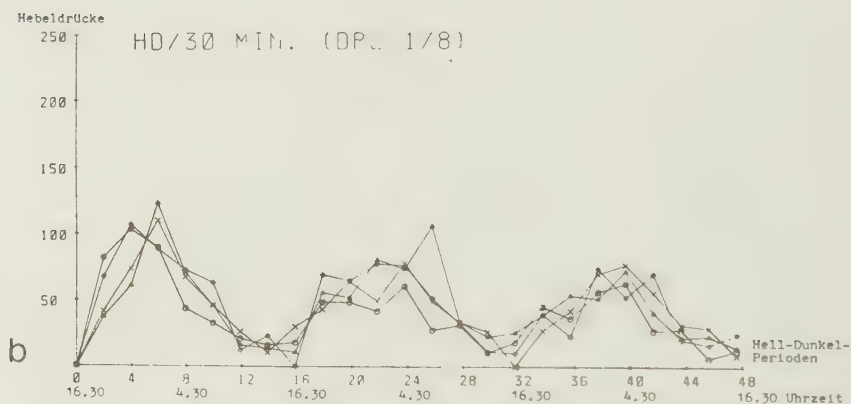
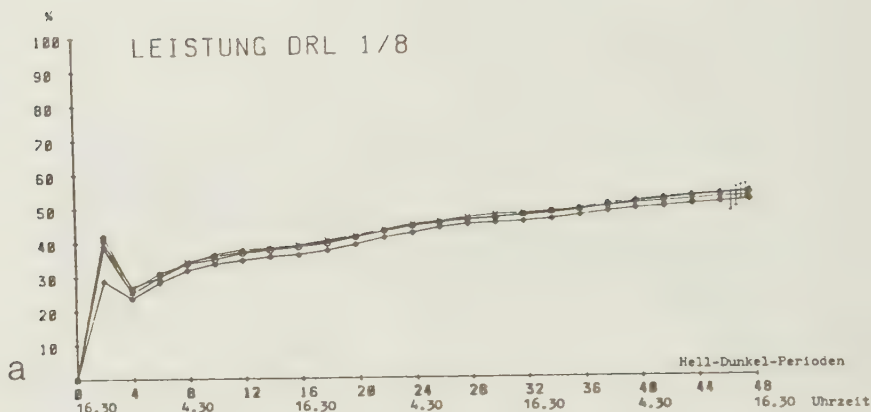
I = Standardfehler des jeweils letzten Werts

- - GRUPPE A = 11. TAG
- △ - GRUPPE B = 16. TAG
- ◻ - GRUPPE C = 13. TAG
- × - GRUPPE D = KONTROLLE

Abb. 15

a) Lernleistung der vier Testgruppen (Mittelwert aus 10 bzw. 9 Tieren) über 3 Tage für das Programm DRH 4/2 (siehe Abb. 14a).

b) Verlauf der Hebeldruckaktivität (Mittelwerte der Gruppen) während der 30-minütigen Hellphase beim Programm DRH 4/2.



$\bar{x}$  = Standardfehler des jeweils letzten Werts

- ♦ - GRUPPE A = 11. TAG
- ▲ - GRUPPE B = 16. "
- - GRUPPE C = 13. "
- x - GRUPPE D = KONTROLLE

Abb. 16

a) Lernleistung der vier Testgruppen (Mittelwert aus 10 bzw. 9 Tieren) über 3 Tage für das Programm DRL 1/8 (siehe Abb. 14 a und 15 a).

b) Verlauf der Hebeldruckaktivität (Mittelwerte der Gruppen) während der 30-minütigen Hellphase beim Programm DRL 1/8.

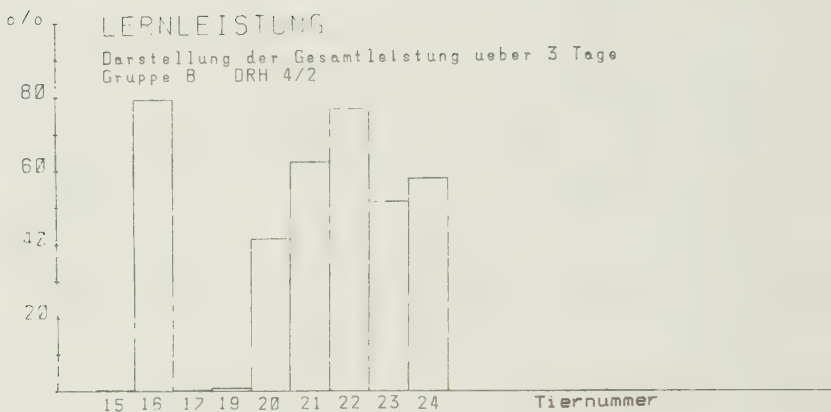
#### 4.5.4. Leistung von Einzeltieren

Wie aus der Größe der Standardfehler in den Abbildungen bereits zu sehen ist, ist die Leistung innerhalb der Gruppen nicht sehr einheitlich. Eine Ausnahme bildet dabei lediglich das Programm DRL 1/8. Am größten ist der Standardfehler bei der Gruppe B im Programm DRH 4/ 2 (Abb. 15 a). Aus diesem Grund sind in Abb. 17 die Einzelleistungen der Tiere der Gruppe B am Ende des 3. Tags dargestellt. Einerseits haben zwei Tiere die Leistung 0 % und 1 Tier die Leistung 0.8 %, andererseits sind auch zwei Tiere dabei, die eine Leistung zwischen 70 % und 80 % aufweisen. Die restlichen Tiere liegen mit ihrer Leistung zwischen 40 und 60 %.

Eine Leistung von 0 % lag auch bei je einem Tier der Gruppe C und D vor. Eine relativ einheitliche Leistung zeigte dagegen die Gruppe A.

Beim Programm DRH 2/1 gab es kein Tier, das eine Leistung von 0 % hatte. Das Tier Nr. 15 bei der Gruppe B hatte jedoch nur eine Leistung von 5.1 %. Dabei handelte es sich nicht um eines der Tiere, die beim DRH 4/2 keine Leistung erbracht hatten. Die Gruppen C und D wiesen ebenfalls je ein Tier mit niedriger Leistung auf (Gruppe C: 5.5 %, Gruppe D: 3.4 %). Dabei handelte es sich um die gleichen Tiere, die es beim DRH 4/2 zu keiner Leistung gebracht hatten.

Im Programm DRL 1/8 gab es kein Tier mit einer 0%-Leistung.



Flg. Praenatale Behandlung, ♀ Ratten  
Gruppe B = 16. Tag

Abb. 17

Individuelle Lernleistung von neun Einzeltieren beim Testschritt DRH 4/2 aus Gruppe B. Tier Nr. 18 fehlt (siehe S.41).

#### 4.5.5. Hell-Dunkel-Diskriminierung

Neben der Anforderung zu lernen, wie oft der Hebel für eine Belohnung zu drücken ist, hatten die Tiere auch noch die Aufgabe, zwischen Hellphasen und Dunkelphasen zu unterscheiden. In der Dunkelphase (60 min) einer Periode bekamen sie keine Belohnung, auch wenn sie die Anforderung des Testprogramms erfüllten. Die diesbezügliche Hell-Dunkel-Diskriminierung wird in Abb. 18 a,b,c als Säulendiagramm dargestellt. Zu vergleichen ist dabei die Lernleistung zwischen den einzelnen Gruppen, den einzelnen Tagen und den verschiedenen Programmen.

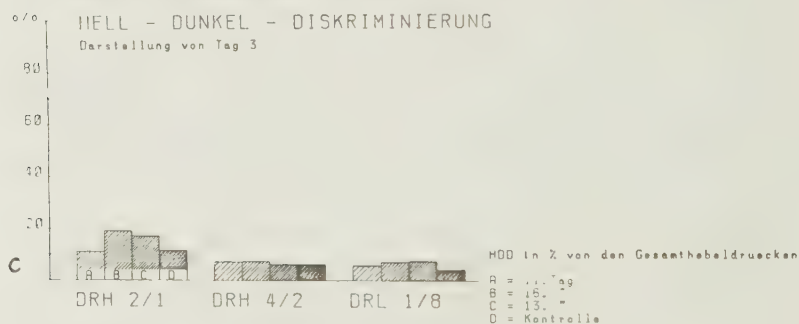
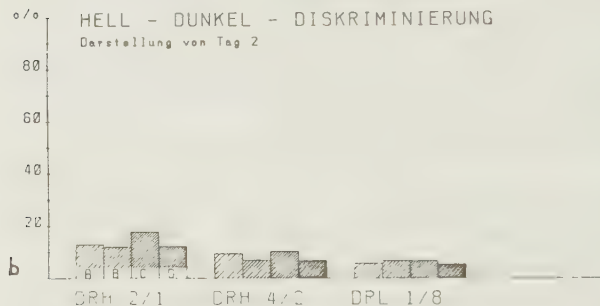
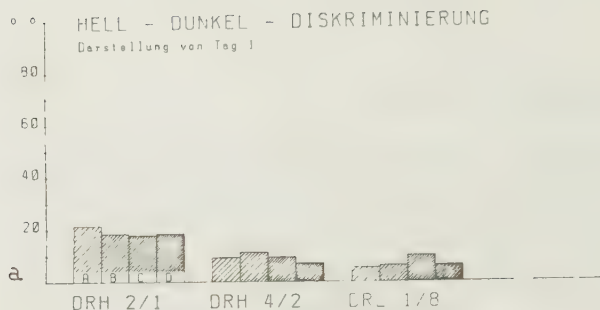
Die Hell-Dunkel-Diskriminierung wurde folgendermaßen errechnet:

$a = \text{Hebelldrücke in der Dunkelphase}$   $\frac{a \times 100}{b}$

$b = \text{Gesamthebelldrücke (Hell- + Dunkelphase)}$   $b$

Die dabei errechnete Zahl gibt an, wieviel Prozent der Gesamthebelldrücke in der Dunkelphase ausgeführt wurden; d. h. die Lernleistung ist um so besser, je niedriger diese Prozentzahl ist. Eine gewisse Verfälschung der Ergebnisse käme dann zustande, wenn ein Tier eine geringe Gesamthebelldruckzahl aufweist, aber zufälligerweise in der Dunkelphase nicht gedrückt hat. Aus diesem Grund wurde zunächst der Gruppenmittelwert der Gesamthebelldrücke und der Gruppenmittelwert der HDD gebildet und dann erst die Prozentzahl ausgerechnet. Zufällige Hebelldrücke einzelner Tiere fallen somit nicht mehr ins Gewicht.

Die Darstellung der Hell-Dunkel-Diskriminierung zeigt zwischen den Gruppen keine gesetzmäßigen Unterschiede. Es kann jedoch aus der Abb. 18 a,b,c ersehen werden, daß eine fortschreitende Abnahme der Hebelldrücke in der Dunkelphase vom DRH 2/1- über das DRH 4/2- bis zum DRL 1/8- Programm gegeben ist, obwohl zwischen den Programmen für die einzelne Gruppe immer eine Pause von drei Wochen lag. Weniger deutlich ist dagegen die Abnahme der Säulenhöhe vom 1. bis zum 3. Tag.



**Abb. 18**

a) Hell-Dunkel-Diskriminierung am Ende des ersten Tags bei den verschiedenen Gruppen und für die verschiedenen Programmschritte. Auf der Ordinate ist angegeben, wieviel % der Gesamthebelldrucke während der Dunkelphase erfolgten.

b) Hell-Dunkel-Diskriminierung wie bei Abb. 18 a für den zweiten Tag (ohne Berücksichtigung des ersten Tags).

c) Hell-Dunkel-Diskriminierung wie bei Abb. 18 a,b für den dritten Tag (ohne Berücksichtigung des ersten und zweiten Tags).

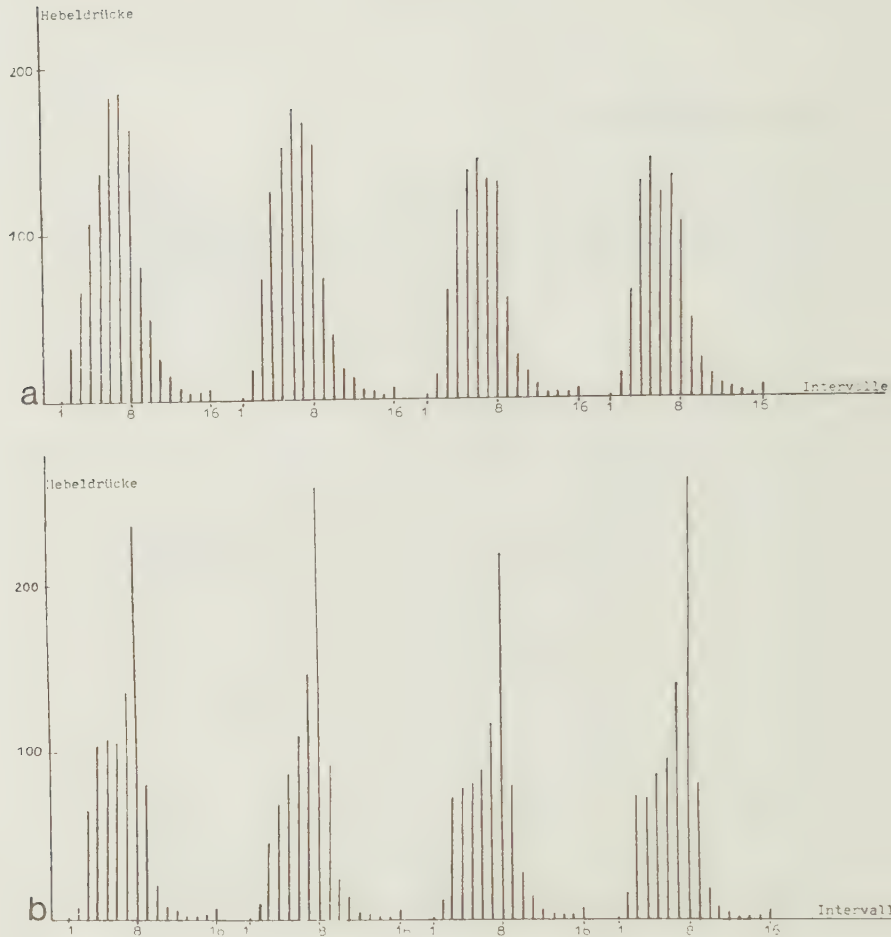
#### 4.5.6. Interresponse Intervalle

Bei den Interresponse Intervallen handelt es sich um die Zeitabstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hebel-drücken. Diese Auswertung gibt also an, wieviele Hebel-drücke die Tiere in einem bestimmten Zeitintervall getätigt haben.

Die Abb. 19 a b zeigt die Interresponse Intervalle für die Testprogramme DRH 2/1 und DRL 1/8. Auf der Abszisse sind für jede Gruppe 16 Intervalle aufgetragen. Die Höhe der Säulen gibt die Anzahl der Hebeldrücke je Intervall an. Die kleinste Intervallklasse ist der Zeitraum bis 0,1 s, die größte Intervallklasse reicht von 1638 s bis 3276 s. Die nächst höhere Intervallklasse entspricht dabei jeweils dem doppelten Wert der vorangegangenen ( 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8, 25.6, 51.2, 102, 204, 409, 819, 1638, 3276 s ).

Die höchsten Säulen liegen beim DRH 2/1 Programm für die Gruppen B und C jeweils bei der Intervallklasse von 1.6 bis 3.2 s. Bei der Gruppe A liegt die höchste Säule eine Intervallklasse weiter rechts, bei der Gruppe D eine Intervallklasse weiter links.

Das Testprogramm DRL 1/8 hat infolge seiner Anforderung, Sperrintervalle einzuhalten ein anderes Verteilungsmuster als das Programm DRH 2/1. Die höchsten Säulen liegen hier bei allen 4 Gruppen in der Intervallklasse von 6.4 bis 12.8 s.



**Abb. 19**

a) Interresponse-Intervalle beim Programm DRH 2/1. Die Intervalle entsprechen den Zeiträumen wie im Text beschrieben. Die Höhe der Säulen gibt die Hebeldrücke je Intervall an.

b) Interresponse Intervalle beim Programm DRL 1/8 (wie bei Abb. 19 a).

#### 4.6. Makroskopische Untersuchung der Gehirnpräparate

Beim Vergleich der Gehirnpräparate der vier Gruppen fiel auf, daß bei den Präparaten, die an 3 Wochen alten Tieren und 3 Monate alten Tieren gemacht wurden, die Gehirne der Bestrahlungsgruppe vom 13. Tag p.c. und vom 16. Tag p.c. kleiner waren als die Gehirne der Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c. und der Kontrollgruppe (siehe Abb. 20). Andere makroskopisch erkennbaren Abweichungen konnten nicht gesehen werden.

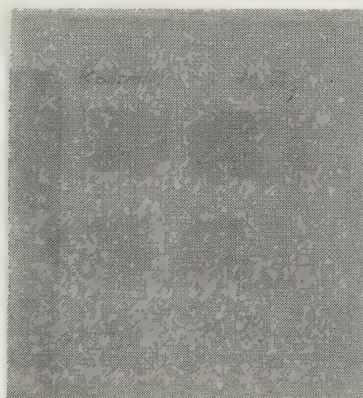
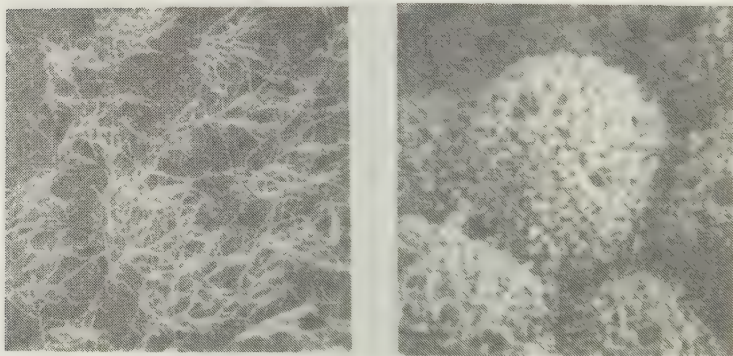


Abb. 20

Beispiel für den Größenunterschied der Gehirne 3 Monate alter Tiere. Die Präparate wurden mit physiologischer Kochsalzlösung perfundiert und in 4 % igem Formalin fixiert.

#### 4.7. Elektronenmikroskopuntersuchungen

Die Präparate wurden mit einem Rasterelektronenmikroskop Stereoscan (Cambridge S4-10) unter Anleitung von Dr. U. Heinzmann, Nuklearbiologie (Leiter: Prof. Dr. H. Kriegel) betrachtet. Dabei wurden ausschließlich das Ependym der lateralen Ventrikel und der Plexus chorioideus beurteilt (siehe Abb. 21 a,b). Beim Vergleich der Präparate der Kontrollgruppen mit denen der Bestrahlungsgruppen konnten keine strahlungsbedingten Abweichungen festgestellt werden.



a

b

Abb. 21

- a) 3000 fache Vergrößerung des Ependyms eines lateralen Ventrikels bei einem 3 Wochen alten Kontrolltier.  $\longleftrightarrow$  = 5  $\mu$   
b) 7500 fache Vergrößerung des Plexus chorioideus bei einem 3 Wochen alten Kontrolltier.  $\longleftrightarrow$  = 1  $\mu$

#### 4.8. Lichtmikroskopuntersuchungen

Die Präparate für das Lichtmikroskop wurden in der Abteilung für Nuklearbiologie der GSF von Dr. W. Schmahl (Leitung: Prof. Dr. H. Kriegel) untersucht. Besondere Beachtung wurde dabei dem Hirnrindendurchmesser, der Ventrikelgröße, sowie der Beschaffenheit der Gehirnhäute, des Plexus chorioideus und des Ventrikelependyms geschenkt. Bei keinem der untersuchten Präparate konnte eine auffällige Abweichung vom Normalzustand gefunden werden.

## 5. Diskussion

### 5.1. Geburt, Aufzucht, Gewichtsentwicklung

Die Muttertiere in allen vier Gruppen hatten zwischen 11 und 12 Neugeborene. Daraus kann geschlossen werden, daß die Bestrahlung keinen Einfluß auf die Wurfgröße hatte. Auch die Totgeburtenrate gab keinen Hinweis darauf, daß eine Bestrahlung mit 60 rd (0.6 Gy) eine negative Auswirkung auf die Lebensfähigkeit der intrauterin bestrahlten Tiere hatte, zumal es auch später bei den Bestrahlungsgruppen zu keinen weiteren Todesfällen mehr kam. Die Gewichte der Neugeborenen am ersten Lebenstag zeigten ebenfalls keine Abweichung vom Normbereich.

In einer Untersuchung von Murphree und Pace (1960), die Sprague-Dawley-Ratten mit 110 R (1.06 Gy), 150 R (1,44 Gy) und 220 R (2.18 Gy) (Cobalt-60) zu verschiedenen Gestationszeitpunkten (12. bis 20. Tag p.c.) bestrahlt hatten, konnte trotz der höheren Dosen ebenfalls keine Reduzierung der Wurfgröße festgestellt werden. Mit Ausnahme der Bestrahlung mit 150 R und 220 R am 20. Tag p.c., war allerdings hier die neonatale Todesrate bei den anderen Bestrahlungsgruppen signifikant höher als bei der Kontrollgruppe.

Bei der Entwicklung unserer Tiere fällt vor allem der Verlauf der Gewichtskurven nach dem Absetzen auf. Die Tatsache, daß die Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c. in der 1. Woche nach dem Absetzen deutlich schwerer war als die anderen drei Gruppen, ist darauf zurückzuführen, daß diese Tiere 5 bis 6 Tage älter als die übrigen waren. Im Alter von etwa 9 Wochen fällt der Altersunterschied jedoch nicht mehr ins Gewicht. So wog die Kontrollgruppe schon in der 6. Woche nach dem Absetzen fast genausoviel. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe konnten aber die am 13. und 16. Tag p.c. bestrahlten Gruppen das Gewicht der Gruppe vom

11. Tag p.c. nicht aufholen. Dieser Gewichtsunterschied zwischen der Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c. und der Kontrollgruppe einerseits und den Bestrahlungsgruppen vom 13. und 16. Tag p.c. andererseits blieb auch noch nach Beendigung der Versuche, also im Alter von etwa 5 1/2 Monaten, bestehen. Die Gewichtsschwankungen an einigen Stellen der Kurven sind darauf zurückzuführen, daß die Tiere während einzelner Verhaltenstestssitzungen nicht genügend Belohnungen bekamen, um ihr Gewicht zu halten. Diese kurzfristige Gewichtsabnahme konnte aber in der Regel bis zur nächsten Wägung aufgeholt werden.

Murphree und Pace (1960) stellten bei ihrer Untersuchung fest, daß das durchschnittliche Gewicht der Bestrahlungsgruppen beim Absetzen niedriger war als das der Kontrollgruppe, und daß sich diese Reduktion der Wachstumsrate bis ins Erwachsenenalter fortsetzte. Die Autoren stellten sich daher die Frage, ob dieser Effekt auf eine reduzierte Milchproduktion der Muttertiere zurückzuführen war, oder ob es sich um einen direkten Bestrahlungseffekt handelte. Zu diesem Zweck wurden nach der Geburt die Nachkommen der bestrahlten Muttertiere gegen die Nachkommen von Kontrollmuttertieren ausgetauscht. Murphree und Pace konnten deutlich machen, daß die Wachstumsretardierung hauptsächlich auf die Bestrahlung zurückzuführen war. Eine generelle Wachstumsverzögerung stellten auch Wilson und Karr (1951) bei Wistar-Ratten (10. Tag p.c.) nach einer Dosis von 100 R (0,96 Gy) und 200 R (1,92 Gy) fest. Auch hier war 2-3 Monate nach der Geburt das Gewichtsdefizit noch nicht behoben. Als Ursache hierfür vermuteten die Autoren eine in allen Teilen des Embryos proportionale Reduktion der mitotischen Rate und/oder eine Zerstörung des gleichen Prozentsatzes von Zellen in allen Teilen des Körpers. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß bei unseren Versuchen die Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag

p.c. keine Wachstumsverzögerung zeigte. Möglicherweise kann in diesem Stadium der Entwicklung eine so niedrige Dosis wie 60 rd (0,6 Gy) noch kompensiert werden. Konermann (1976) stellte eine langfristige Wachstums hemmung bei äußerlich normalem Erscheinungsbild nach einer Bestrahlung vor allem während der späteren Fetalentwicklung fest.

## 5.2. Lernleistung

Die Auswertung der Lernleistung der vier verschiedenen Gruppen brachte folgendes Ergebnis. Beim Testprogramm DRL 1/8 (Abb. 16 a) war kaum ein Unterschied zwischen den Gruppen zu sehen. Beim Programm DRH 2/1 (Abb. 14 a) hatten sich geringe Lerndefizite für die Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c. und 16. Tag p.c. im Vergleich zur Kontrollgruppe ergeben. Ein größerer Unterschied stellte sich lediglich im Testprogramm DRH 4/2 (Abb. 15 a) heraus. Hierbei erbrachte die Bestrahlungsgruppe vom 16. Tag p.c. eine auffallend schlechtere Leistung als die Kontrollgruppe (statistisch jedoch nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ). Die Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c., die beim Programm DRH 2/1 die schlechteste Leistung gezeigt hatte, war hier jedoch besser als die Kontrollgruppe (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ). Ein bemerkenswertes Ergebnis besteht darin, daß die Bestrahlungsgruppe vom 13. Tag p.c. nur geringe Abweichungen von der Kontrollgruppe aufwies oder sogar identische Ergebnisse erbrachte. Eine Bestrahlung mit 60 rd (0,6 Gy) am 13. Gestationstag verursachte somit kein Lerndefizit, das sich mit den hier durchgeführten Verhaltenstests erfassen ließ. Auch die Auswertung der Hell-Dunkel-Diskriminierung und der Interresponse-Intervalle brachte keine zusätzlichen Aussagen über strahlenbedingte Lerndefizite. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte auch eine bereits früher im Hause durchgeführte Arbeit (Oberwallner, 1984).

Dieses experimentelle Ergebnis muß unter Berücksichtigung anderer Befunde gewertet werden. Konermann (1982) stellte fest, daß sich die Tendenz zu intrauteriner Letalität und Mißbildung verringerte, wenn die embryonale Differenzierung sich der Vervollständigung am 13. Tag näherte. Die Resistenz gegenüber ionisierenden Strahlen nimmt in gleichem Maße zu, wie die Differenzierungsprozesse fortschreiten. Jedoch verringert sich dabei die Fähigkeit zur Reorganisation und Kompensation von Zellverlusten (Konermann, 1982).

Neben den operanten Verstärkungsschemata, wie sie in unserem Versuch angewendet wurden, waren vor allem früher noch andere Formen der Untersuchung von Verhaltensänderungen bei Ratten gebräuchlich. Die folgende Aufstellung soll einige Beispiele bringen.

- Labyrinthlernen:

Ein Tier muß einen Weg erlernen, für dessen Bewältigung es eine Belohnung bekommt.

Kaplan (1962) bestrahlte innerhalb der ersten Trächtigkeitswoche mit 150 R (1,44 Gy) und konnte keinen Effekt auf die Lernfähigkeit der Nachkommen im Labyrinth feststellen. Werboff et al. (1962) stellten bei weiblichen Nachkommen, die am 5. oder 10. Tag p.c. mit 25, 30 oder 100 R (0,24, 0,29 oder 0,96 Gy) bestrahlt worden waren, ein schnelleres Lernen im Labyrinth fest. Sharp (1961), Levinson (1952), Furchtgott et al. (1958) und Fowler et al. (1962) stellen bei Bestrahlung am 11. und 19. Tag p.c. mit 90-600 (0,86-5,76 Gy) einen deutlichen Effekt fest.

- Helligkeits-Diskrimination

Die Tiere müssen lernen zwischen Hell und Dunkel zu unterscheiden.

Graham et al. (1959) bestrahlten am 14. Tag p.c. mit 150 R (1,44 Gy) und am 18. Tag p.c. mit 300 R (2,88 Gy) und stellten einen Effekt fest. Fowler et al. (1962) bestrahlten mit 150 R (1,44 Gy) am 13. und 14. Tag p.c. und stellten ebenfalls ein Lerndefizit fest.

- Open field Test

Hierbei wird die Verhaltensvielfalt und -häufigkeit beobachtet.

Furchtgott und Echols (1958) registrierten eine gesteigerte Verhaltensvielfalt bei Bestrahlung am 14. bis 18. Tag p.c. mit 100-300 R (0,96-2,88 Gy).

- Erschütterungsaufnehmer (Tilting cage)

Die Bewegungen der Tiere werden durch Erschütterung des Käfigbodens registriert.

Furchtgott und Echols (1958) registrierten bei Bestrahlung am 14. bis 18. Tag p.c. mit 100-300 R (0,96-2,88 Gy) eine gesteigerte Motilität.

- Geschmacksaversion

Die Tiere bekommen während der Bestrahlung Trinkwasser, dem eine Geschmackssubstanz (z.B. Saccharin) beigefügt wurde, die normalerweise von den Ratten bevorzugt wird.

Garcia et al. (1956) stellten bei Bestrahlung mit 30 oder 57 R (0,29 oder 0,55 Gy) eine Aversion gegen die Saccharinlösung fest.

- Platzmeidung (Place avoidance)

Die Ratten werden einige Stunden in bestimmten Teilen des Käfigs gehalten und dabei bestrahlt. Unterschiede in der Wandhelligkeit und Bodenbeschaffenheit werden für die Kennzeichnung der Käfigteile benutzt. Dann wird den Tieren erlaubt, sich frei im Käfig zu bewegen.

In Untersuchungen von Garcia et al. (1957), in denen mit 50 oder 80 R (0,48 oder 0,77 Gy) bestrahlt wurde, mieden die Tiere die Teile des Käfigs, die durch Wand- oder Bodenbeschaffenheit mit der Bestrahlung in Zusammenhang standen.

Der Vergleich der Leistungskurven mit den Aktivitätskurven (HDH) zeigte, daß die Anzahl der Hebeldrücke bis zur 4. Hell-Dunkel-Periode relativ gering blieb. Dies hatte zur Folge, daß zufällige Hebeldrücke einzelner Tiere sehr

stark ins Gewicht fielen und somit eine falsche Leistungsfähigkeit der ganzen Gruppe vortäuschten. In späteren Perioden fiel eine geringe Anzahl von Hebeldrücken nicht mehr in dieser Weise ins Gewicht, da für die Berechnung der Leistung bereits die Hebeldrücke der vorausgehenden Perioden aufsummiert wurden. Beim Programm DRL 1/8 zeigten sich in den Leistungskurven etwa bei der 2. Periode aller vier Gruppen auffällige Höhepunkte. Diese sind wiederum darauf zurückzuführen, daß bei einer geringen Anzahl von Gesamthebeldrücken einige zufällige Hebeldrücke übermäßig gewichtet werden, und zwar besonders bei einem Testprogramm, das für eine Belohnung nur einen Hebeldruck fordert. Die Frage, ob die Bestrahlung einen Einfluß auf die Aktivität der Tiere hatte, kann aufgrund der Darstellung der HDH nicht beantwortet werden. Dazu müßten sicherlich noch diesbezüglich spezifischere Untersuchungen durchgeführt werden.

In der Literatur gehen die Meinungen über die Auswirkung pränataler Bestrahlung auf die Aktivität auseinander. Furchtgott und Echols (1958) bestrahlten Ratten mit 50 bis 300 R (0,48 - 2,88 Gy) zwischen dem 14. und 18. Tag p.c. . Es ergab sich dabei, daß eine Bestrahlung mit Dosen von 100 bis 300 R eine Zunahme der Aktivität bewirkte. Andererseits verabreichten Werboff et al. (1962) Ratten 25 bis 100 R (0,24 - 0,96 Gy) an den Tagen 5, 10, 15, oder 20 p.c. und beobachteten eine Reduktion der Verhaltensaktivität. Kimeldorf und Hunt (1965) kamen zu dem Schluß, daß hohe Dosen zu einer Depression der ZNS-Aktivität und verminderten Reflexen führen.

Die hohen Mittleren Fehler bzw. die geringe Signifikanz der vorliegenden Ergebnisse kommen hauptsächlich dadurch zustande, daß die Tiere entweder eine gute Leistung oder aber eine Nulleistung aufwiesen. Werte, die dazwischen lagen, kamen nur selten vor. Dies ist durch das Prinzip der

Leistungstests und ihrer numerischen Auswertung bedingt. Wenn ein Tier die Anforderung, die das spezifische Testprogramm stellt, erfüllen kann, dann wird es entsprechend seiner Motivation (Hunger) so oft Belohnungen holen bis der Hungertrieb befriedigt ist. Hat ein Tier das Lernprogramm jedoch nicht begriffen, so ergibt sich eine Null- bzw. zumindest eine sehr schlechte Leistung (zufällige Belohnungen). Eine Leistung, die zwischen den beiden Extremen liegt, kommt nur dann zustande, wenn ein Tier zu Beginn des Testprogramms eine schlechte Leistung hatte, aber im Verlauf der Tests das Prinzip der Belohnungen doch noch erlernte.

Es stellt sich daher die Frage, warum etwa in einer Bestrahlungsgruppe nicht alle Tiere übereinstimmend eine gute oder eine schlechte Leistung erbrachten. In einer Untersuchung von Wilson und Karr (1951) wurde der Versuch unternommen, den Grund für die uneinheitliche Auswirkung gleicher Strahlendosen auf einzelne Tiere zu finden. Bei einer Trächtigkeitsdauer von etwa 22 Tagen, wie es bei der Ratte der Fall ist, können schon ein Tag bzw. einige Stunden Differenz in den Bestrahlungszeitpunkten einen völlig anderen Effekt erzeugen. Diese Zeitverschiebung kommt durch mehrere Faktoren zustande, die nur schwierig experimentell zu kontrollieren sind. Da die Tiere während einer Nacht gepaart werden, ist der genaue Zeitpunkt der Begattung nicht feststellbar. In Untersuchungen wurde ferner herausgefunden, daß die Entwicklungsbedingungen bei zwei Muttertieren, die nahezu die gleiche Trächtigkeitsdauer hatten, so stark differieren können, wie bei zwei Tieren, deren Trächtigkeiten zwölf Stunden auseinander liegen. Schließlich ist anzuführen, daß Embryonen desselben Muttertiers verschiedene Stufen der Entwicklung mit einem Unterschied von einigen Stunden in ihrem individuellen Reifungsalter zeigen. Neben dem Faktor Zeit kann darüber hinaus auch die Lage des Uterus bzw. die des Embryos

während der Bestrahlung eine Rolle spielen. Die Abschirmung durch Eingeweide, das mütterliche Skelett oder andere Feten hat sicher eine mitentscheidende Auswirkung auf die Strahlendosis, der ein Embryo oder Fetus ausgesetzt ist. Nicht zu unterschätzen ist auch noch die Tatsache, daß bei den zur Verfügung stehenden Versuchstieren individuelle genetische Unterschiede vorhanden sein können, die die Widerstandskraft und Reparaturmechanismen nach einer Noxe beeinflussen.

### 5.3. Gehirnpräparate

Bei der makroskopischen Untersuchung der Gehirnpräparate fiel auf, daß die Bestrahlungsgruppen vom 13. und 16. Tag p.c. kleinere Gehirne hatten als die Kontrollgruppe und die Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c.. Es wäre nun aber falsch, daraus den Schluß zu ziehen, daß kleinere Gehirne in unseren Untersuchungen auch einer geringeren Lernleistung entsprachen. Es ergab sich vielmehr eine Beziehung zwischen dem geringeren Körpergewicht (kleinere Tiere) und den kleineren Gehirnen. Da es sich bei den bestrahlten Tieren um eine proportionale Wachstumshemmung handelte, ist es durchaus verständlich, daß auch die Gehirne betroffen waren. Die Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag p.c. hatte dagegen die gleiche Gewichtsentwicklung und die gleiche Gehirngröße wie die Kontrollgruppe.

Es besteht kein korrespondierender Zusammenhang zwischen den besonders strahlensensiblen intrauterinen Stufen und dem fetalen Gewichtsverlust der Tiere nach den verschiedenen Tagen der Bestrahlung (Koner mann, 1982). Brizzee et al. (1962) untersuchten die Unterschiede der Gehirngewichte von bestrahlten Gruppen (Bestrahlung vom 10. bis 17. Tag p.c.) bei einer Dosis von 100, 200 und 300 R (0,96, 1,92, 2,88 Gy). Die Gehirngewichte am 10. und 20.

Lebenstag waren bei allen drei Bestrahlungsgruppen geringer als bei der Kontrollgruppe. Auch bei Aleksandrovskaya (1961) ist eine Gewichtsreduzierung der Gehirne bei pränatal bestrahlten Tieren beschrieben. Bei den Nachkommen von Mäusen, die am 12. Gestationstag mit einer Dosis von 200 R (1,92 Gy) bestrahlt worden waren, war ebenfalls die Größe der Gehirne im Vergleich zu den Kontrolltieren reduziert (Heinzmann, 1982).

Die Untersuchungen am Rasterelektronenmikroskop und Lichtmikroskop ergaben für die in Punkt 4.6. und 4.7. beschriebenen Kriterien keine Unterschiede zwischen den bestrahlten und nicht bestrahlten Tieren.

Bei Hicks und D'Amato (1963) ist jedoch beschrieben, daß eine Strahlendosis von 30 R (0,28 Gy) die Entwicklung der Hirnrinde beeinträchtigt, wenn sie am 16., 18. oder 22. Tag der Gestation oder einen Tag nach der Geburt verabreicht wurde. Bestrahlung mit 20, 30 oder 40 R (0,19, 0,29, 0,38 Gy) am 16. Gestationstag führte in diesen Arbeiten zu Veränderungen, die charakterisiert sind durch unregelmäßige Anordnung der Neurone, besonders in der 6. Schicht des Neurocortex. Bestrahlung am 18. Tag führte zu einer beachtlichen Verminderung der Neurone in der äußeren Hirnrinde. Trotzdem war das Volumen der Hirnrinde nicht vermindert, da die Zahl der Gliazellen nahezu um 50 % zugenommen hatte. Röntgenstrahlen in geringen Dosen von 10 bis 40 R (0,1 - 0,38 Gy) haben somit einen weitreichenden Effekt auf das sich entwickelnde Rattengehirn. Es kommt zu einer verminderten Bildung von zytoplasmatischen, basophilen Material in den Nervenzellen und einer Beeinträchtigung ihres Wachstums. Einzelne Dosen von 20 bis 40 R verursachen ständige Veränderungen der einzelnen Nervenzellen und beeinträchtigen ihre Organisation im Nervenverzellverband, z. B. in den Schichten der Hirnrinde. In anderen Experimenten führten jedoch geringe Strahlen-

dosen, die während des fetalen Lebens von Ratten täglich appliziert worden waren, zu keinen zytologischen Veränderungen in der Hirnrinde, sobald weniger als 60 R (0.58 Gy) pro Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wurden (Hicks und D'Amato, 1963).

Eine morphologisch ungestörte Entwicklung kann somit nicht als Beweis dafür angesehen werden, daß keine funktionelle Beeinträchtigung erfolgt, oder daß spätere Schäden mit Sicherheit ausgeschlossen werden können (Goerttler 1982). So sind weitere Untersuchungen, besonders nach einem Bestrahlungszeitpunkt am 11. und 16. Gestationstag, von Interesse. Um die Versuchsbedingungen noch einheitlicher zu gestalten, wäre zu empfehlen, die Bestrahlung evtl. unter Sichtkontrolle am vorverlagerten Uterus durchzuführen. Um möglichst genetisch einheitliche Tiere zu erhalten, sollten außerdem die Versuchstiere von nur wenigen Muttertieren stammen. Als Zusatzuntersuchungen wären spezifische Motilitätsuntersuchungen und die Überprüfung von Reflexen interessant. Neben den beschriebenen histologischen Kontrollen sollten auch detaillierte Untersuchungen der Zellen durchgeführt werden.

## 6. Zusammenfassung

Um den Einfluß pränataler Gamma-Bestrahlung auf die instrumentelle Lernfähigkeit von Ratten zu untersuchen, wurden 3 Gruppen von jeweils 7 trächtigen Tieren am 11., 13. oder 16. Tag p.c. mit einer Dosis von 60 rd (0,6 Gy) bestrahlt. Als Kontrolle diente eine weitere Gruppe scheinbestrahlter Muttertiere.

Die instrumentelle Lernfähigkeit der intrauterin bestrahlten Nachkommen wurde im Alter von 2 1/2 bis 5 1/2 Monaten durch drei verschiedene spezifische Testprogramme (differential reinforcement of high rate 2/1, differential reinforcement of high rate 4/2, differential reinforcement of low rate 1/8) in Skinner-Boxen überprüft. Die Testprogramme und ihre unterschiedlichen Stufen konnten an einem Steuerapparat eingestellt und die Daten mit Hilfe eines Rechners erfaßt und ausgewertet werden. Neben dem Verhalten in den Skinner-Boxen wurden auch die postnatale Entwicklung (besonders die Gewichtsentwicklung), die Größe der Gehirne, sowie elektronen- und lichtmikroskopische Präparate untersucht.

Die Verhaltenstests erbrachten folgende Ergebnisse:

1. Bestrahlung am 13. Tag p.c. führte in keinem der Lernprogramme zu einer deutlichen Abweichung von der Kontrollgruppe.
2. Im Programm DRH 2/1 erbrachten die am 11. Tag p.c. und 16. Tag p.c. exponierten Gruppen eine schlechtere Leistung als die Kontrollgruppe, wobei die Differenzen der Gesamtleistung am 3. Tag zwischen Bestrahlungsgruppen und Kontrollgruppe nicht signifikant waren. Im Programm DRH 4/2 war die am 16. Tag p.c. bestrahlte Gruppe auffallend schlechter als die Kontrollgruppe (statistisch jedoch nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ) während die Gruppe vom 11. Tag p.c. im Vergleich zu den scheinbestrahlten Tieren besser abschnitt (nicht signifikant;  $\alpha \geq 0,1$ ).
3. Das Programm DRL 1/8 ergab keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Kontrolle des Körpergewichts und der Gehirngröße zeigte, daß die am 13. Tag p.c. und 16. Tag p.c. exponierten Tiere hinter den Kontrolltieren und den intrauterin am 11. Tag p.c. bestrahlten Ratten zurückgeblieben waren. Die elektronen- und lichtmikroskopische Auswertung ergab keine Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Bestrahlungsgruppen.

Obwohl unsere Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren, lassen sie doch die Vermutung zu, daß bezüglich der Gehirnentwicklung der 11. und 16. Gestationstag sensiblere Phasen darstellen als der 13. Gestationstag. Der 13. und 16. Tag p.c. dagegen scheinen sehr anfällig für strahleninduzierte Störungen des Körperwachstums zu sein.

## 7. Summary

Learning performance of rats after prenatal exposure to ionizing radiation on different days of gestation

To examine the influence of gamma-irradiation on operant conditioning performance, three groups of seven pregnant rats each were irradiated with a single dose of 60 rd (0,6 Gy) on day 11, 13 or 16 of gestation. A further group of pregnant rats received a sham exposure.

The operant conditioning performance of the prenatal irradiated offspring was tested at an age of 2 1/2 - 5 1/2 months with three different schedules of reward (differential reinforcement of high rate 2/1, differential reinforcement of high rate 4/2, differential reinforcement of low rate 1/8) in Skinner-boxes. The test programs and their different learning requirements were controlled by a specially built apparatus; the data were registered and analysed by a computer. In addition to the operant behaviour in the Skinner-boxes postnatal development (especially the body weights), the brain size and structural electron- and lightmicroscopical abnormalities were examined.

The following results were obtained:

1. The irradiation on the 13 th day p.c. did not produce any significant changes when compared to the controls.
2. The groups irradiated on days 11 or 16 p.c. showed a decreased but not significant learning ability in comparison to the controls in the DRH 2/1 program. In the DRH 4/2 program the rats irradiated on the 16 th day p.c. again showed a learning deficit when compared to the controls whereas the group irradiated on the 11 th day p.c. had even better results than the sham-exposed group. However, these differences in test-performance were not significant.
3. DRL 1/8-program failed to bring evidence for a difference between the groups.

Our observations of body weight and brain size demonstrated that the irradiation on the 13 th and 16 th day p.c. caused a growth retardation. But the electron- and lightmicroscopical analysis of our samples did not show clear structural differences between irradiated and non-irradiated tissues.

Although our experimental findings lack statistical significance, our results appear to furnish some support for the view that the 11 th and 16 th day of gestation are more sensible to irradiation-induced brain defects than the 13 th day of gestation. However the 13 th and 16 th day p.c. were more sensible for irradiation-induced weight-deficits.

B. Literaturverzeichnis:

Aleksandrovskaya, M.M.:

Histopathological characteristics of central nervous system changes in the late periods in white rats irradiated during the period of embryogenesis.

in: Effects of ionizing radiation on the functions of the higher nervous system of progeny.

ed. by Piontkovskogo, J.A.,

United States Atomic Energy Commission (AEC), Washington, pp. 178-190, (1961).

Angermeier, W.F.:

Kontrolle des Verhaltens.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1976).

Apfelbach, R., Döhl, J.:

Verhaltensforschung.

Gustav Fischer, Stuttgart-New York, (1976).

Bornhausen, M., Müsch, H.R., Greim H.:

Operant behavior performance changes in rats after prenatal methylmercury exposure.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 56, pp. 305-310, (1980).

Bornhausen, M., Burgmeier, A., Matthes, R., Poller, I., Semder, B.:

Effects of prenatal treatment with ionizing radiation and/or heavy metal compounds on the conditioned behavior of rats.

in: Developmental effects of prenatal irradiation.

ed. by Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,

Gustav Fischer, Stuttgart-New York, pp. 309-311, (1982).

Bornhausen, M.:

Verändertes Lernverhalten bei Ratten nach pränataler Exposition mit Schwermetallverbindungen.

Forschungsbericht im Auftrag des Umweltbundesamtes (UBA),  
Nr. 106 06 013/01

Eigenverlag, Bonn, (1983).

Brizzee, K.R., Jacobs, L.A., Sharp, J.C.:

Quantitative histologic and behavioral studies on effects of fetal x-irradiation in developing cerebral cortex of white rat.

in: Response of the nervous system to ionizing radiation.

ed. by Haley, T.J., Snider R.S.,

Academic Press, Inc., New York, pp. 27-40, (1962).

Brizzee, K.R., Ord, J.M., D'Agostino, A.N.:

Morphological changes of the central nervous system after radiation exposure in utero.

in: Developmental effects of prenatal irradiation.

ed. by Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,

Gustav Fischer, Stuttgart-New York, pp. 145-175, (1982).

Cowen, D., Geller, L. M.:

Long term pathological effects of prenatal x-irradiation on the central nervous system of the rat.

J. Neuropath. Exper. Neurol. 19, pp. 448-527, (1960).

Dürr, W., Mayer, H.:

Wahrscheinlichkeitsrechnung und schließende Statistik.

C. Hanser, München-Wien, (1981).

Ferster, C.B., Skinner, B.F.:

Schedules of reinforcements.

Appleton-Century-Crofts, Inc., New York, (1957).

Fowler, S., Hicks, S.P., D'Amato, C., Beach, F.A.:  
Effects of fetal irradiation on behavior in the  
Albino rat.  
J. Comp. Physiol. Psychol. 55, pp. 309-314, (1962).

Furchtgott, E., Echols, M.:  
Activity and emotionality in pre- and neonatally  
irradiated rats.  
J. Comp. Physiol. Psychol. 51, pp. 541-545, (1958).

Furchtgott, E., Echols, M., Openshaw, J.W.:  
Maze learning in pre- and neonatally x-irradiated rats.  
J. Comp. Physiol. Psychol. 51, pp. 178-180, (1958).

Garcia, J., Kimeldorf, D.J., Hunt, E.L., Davies, B.P.:  
Food and water consumption of rats during exposure to  
gamma radiation.  
Radiat. Res. 4, pp. 33-41, (1956).

Garcia, J., Kimeldorf, D.J., Hunt, E.L.:  
Spatial avoidance in the rat as a result of exposure to  
ionizing radiation.  
Brit. J. Radiol. 30, pp. 318-321, (1957).

Goerttler, K.:  
The effect of external irradiation on the prenatal develop-  
mental pathomorphological bases.  
in: Developmental effects of prenatal irradiation.  
ed. by Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,  
Gustav Fischer, Stuttgart-New York, pp. 15-29, (1982).

Graham, T.M., Marks, A., Ershoff, B.H.:  
Effects of prenatal x-irradiation on discrimination  
learning in the rat.  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 100, pp. 78-81, (1959).

Gruenwald, P.:

Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation.

Am. J. Obstet. Gynecol. 94, p. 1122, (1966).

Gulden van der, W.J.I., Hooijdonk van, C., Jong de, P.,  
Kremer, A.K.:

Versuchstiere und Versuchstiertechniken.

Band 1: Die Ratte.

Gesellschaft für Versuchstierkunde, Basel, (1975).

Haenisch, G.F., Holthusen, H.:

Einführung in die Röntgenologie.

Georg Thieme, Leipzig, (1943).

Hagemann, E., Schmidt, G.:

Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung.

Walter de Gruyter & Co., Berlin, (1960)

Haley, T.J., Snider, R.J.:

Response of the nervous system to ionizing radiation.

Academic Press, New York, (1962).

Hebb, D.O.:

Einführung in die moderne Psychologie.

Julius Beltz, Weinheim und Berlin, (1967).

Heinzmann, U.:

Radiation-induced dysplasia of the third cerebral ventricle  
in the mouse.

in: Developmental effects of prenatal irradiation.

ed. by Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,  
Gustav Fischer, Stuttgart-New York, pp. 71-79, (1982).

Hicks, S.F., Cell, J.:

Comp. Physiol. (Supp.), (1954)

zitiert in: Developmental effects of prenatal irradiation.

ed. by Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,  
Gustav Fischer, Stuttgart-New York, p. 148, (1982).

Hicks, S.P., D'Amato, C.J.:

Low dose radiation of the developing brain.

Science 141 pp. 903-905, (1963).

Jung, S.:

Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, (1962).

Kaplan, S.J.:

Behavioural manifestations of the deleterious effects of prenatal x-irradiation.

in: Effects of ionizing radiation on the nervous system

International Atomic Energy Agency, Vienna, (1962).

Kimeldorf, D.J., Hunt, E.L.:

Ionizing radiation: Neural function and behavior.

Academic Press, New York-London, (1965).

Konermann, G.:

Somatische Strahlenwirkungen.

Atomkernenergie (ATKE) 28, pp. 3-21, (1976 ).

Konermann, G.:

Consequences of prenatal radiation exposure on perinatal and postnatal development: morphological, biochemical and histochemical aspects.

in: Developmental effects of prenatal irradiation.

ed. by Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,

Gustav Fischer, Stuttgart-New York, pp. 237-250, (1982).

Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.:

Developmental effects of prenatal irradiation.

Entwicklungsstörungen nach pränataler Bestrahlung.

Gustav Fischer, Stuttgart-New York, (1982).

Levinson, B.:

Effects of fetal irradiation on learning.

J. Comp. Physiol. Psychol. 45, pp. 140-145, (1952).

Michel, G.:

Kompendium der Embryologie der Haustiere.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, (1977).

Murphree, R.L., Pace, H.B.:

The effects of prenatal radiation on postnatal development in rats.

Radiat. Res. 12, pp. 495-504, (1960).

NCTR/FDA Studie (National Center for Toxicological Research/  
Food and Drug Administration):

Interlaboratory comparison of standardized methods in  
a behavioral teratology protocol.

Department of Health Education and Welfare, Jefferson, (1980).

Oberwallner, M.:

Standardisierte Verhaltensuntersuchungen an adulten Ratten  
nach pränataler Bestrahlung mit niedrigen Dosen.

Diss. der med. Fakultät der Ludwig Maximilians Universität,  
München, (1984).

Pizzarello, D.J., Witcofski, R.L.:

Basic radiation biology.

Lea & Febiger, Philadelphia, (1967).

Russel, L.B.:

X-ray induce developmental abnormalities in the mouse  
and their use in the analysis of embryological patterns.

I. External and gross visceral changes.

J. Exp. Zool. 114, pp. 545-601, (1950).

Russel, L.B.:

X-ray induce developmental abnormalities in the mouse  
and their use in the analysis of embryological patterns.  
II. Abnormalities of the vertebral column and thorax.  
J. Exp. Zool. 131, pp. 329-395, (1956).

Sharp, C.:

Effects of fetal x-irradiation on maze-learning ability  
and motor coordination in Albino rats.  
J. Comp. Physiol. Psychol. 54, pp. 127-129, (1961).

SSK-Bericht (Empfehlung der Strahlenschutzkommission):  
Strahlenrisiko während der pränatalen Entwicklung des  
Menschen.

Bundesminister des Innern, Bonn, (1984).

Tempel, K.:

Radiologie für Veterinärmediziner.  
Ferdinand Enke, Stuttgart, (1983).

Unsear-Report:

Sources and effects of ionizing radiation.  
United Nations, New York, (1977).

Walinder G., Frölein A.:

Effects on brain development.  
Eulab Newsletters, Kirchhofen, (1984).

Weber, L., Schmahl, W., Kriegel, H.:

Encymatic method for the sensitive demonstration of post-  
natal effects caused by prenatal x-irradiation in mouse  
brain.

in: Developmental effects of prenatal irradiation.  
ed. by Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,  
Gustav Fischer, Stuttgart-New York, pp. 233-250, (1982).

Werboff, J., Havlena, J., Sikov, M.R.:

Effects of prenatal x-irradiation on activity, emotionality  
and maze-learning ability in the rat.

Radiat. Res., 16, pp. 441-452, (1962).

Wilson, J.G.:

Differentiation and the reaction of rat embryos to  
radiation.

J. Cell. Comp. Phys. 43, pp. 11-37, (1954).

Wilson, J.G., Karr, J.W.:

Effects of irradiation on embryonic development.

I. x-rays on the 10th day of gestation in the rat.

Am. J. Anat. 88, pp. 1-24, (1951).



Die vorliegende Arbeit wurde von Mai 1984 bis April 1985 in der Abteilung für Strahlenbiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), München-Neuherberg, durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Dr. med. Bornhausen, Abteilung für Strahlenbiologie der GSF Neuherberg, für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und seine hilfreiche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. rer. nat., Dr. med. U. Hagen, Leiter der Abteilung für Strahlenbiologie der GSF Neuherberg, der es mir ermöglichte, die Arbeit in der Abteilung für Strahlenbiologie durchzuführen.

Herrn Dr. rer. nat. U. Heinzmann, Abteilung für Nuklearbiologie der GSF Neuherberg, für sein Interesse an meiner Arbeit und seine wertvollen Ratschläge bei der Anfertigung und Auswertung der Gehirnpräparate.

Herrn Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil. W. Schmahl, Abteilung für Nuklearbiologie der GSF Neuherberg, für seine Hilfe bei der Auswertung der histologischen Untersuchungen.

Herrn Dr. med. A. Luz, Abteilung für Pathologie der GSF Neuherberg, und seinen Mitarbeitern für die Unterstützung bei der Anfertigung der Gehirnschnitte.

Herrn H. Kirsch und Herrn A. Wolf, Abteilung für Nuklearbiologie der GSF Neuherberg, für ihre Hilfe bei der Bestrahlung der Ratten.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Strahlenbiologie der GSF Neuherberg, Frau B. Semder und Frau M. Zengele für ihre Geduld und ihre freundliche, tatkräftige Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. K. Tempel, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München, für die Übernahme und Betreuung dieser Arbeit.



Lebenslauf

Ilse Maierhofer

Eltern: Georg Maierhofer  
Afra Maierhofer, geb. Jehle

Geburtsdatum: 29.07.1957

Geburtsort: Augsburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung: Volksschule: 1963-1969 in Langweid  
Realschule: 1969-1973 in Augsburg  
Lehre: 1973-1975 in Augsburg  
(Industriekaufmann)  
Bayernkolleg: 1975-1978 in Augsburg  
Abitur: 1978  
Hochschule: 1978-1985  
Tiermedizinstudium an der  
Ludwig-Maximilians-Universität, München  
3. Staatsexamen: März 1984









